

Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação

**CONSTRUÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM MODELO MATEMÁTICO
PARA PREDIZER A EVOLUÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA
E DESCREVER SEU CRESCIMENTO UTILIZANDO
A TEORIA DOS CONJUNTOS *FUZZY***

Autora: Maria José de Paula Castanho
Orientador: Prof. Dr. Akebo Yamakami
Co-orientadores: Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros
Prof. Dr. Laércio Luis Vendite

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Engenharia Elétrica. Área de concentração: **Automação**.

Banca Examinadora

Akebo Yamakami, Dr. DT/FEEC/Unicamp
Júlio Cesar Rodrigues Pereira, Dr. FMUSP
Neli Regina Siqueira Ortega, Dra. FMUSP
Paulo Augusto Valente Ferreira, Dr. DT/FEEC/Unicamp
Rodney Carlos Bassanezi, Dr. DMA/IMECC/Unicamp
Vera Lucia da Silveira Nantes Button, Dra. DEB/FEEC/Unicamp

Campinas, SP
Março/2005

Este exemplar corresponde a cópia final da tese
entendida por Maria José de Paula Castanho
e aprovada pela Comissão
Julgada em
 Orientador

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	11UNICAMP
	C275c
V	EX
TOMBO BC	64053
PROC.	16-P.00086-05
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	01/06/05
Nº CPD	

BIB ID - 370979

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

C275c Castanho, Maria José de Paula
Construção e avaliação de um modelo matemático para prever a evolução do câncer de próstata e descrever seu crescimento utilizando a teoria dos conjuntos *fuzzy*/Maria José de Paula Castanho. - Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientadores: Akebo Yamakami, Laécio Carvalho de Barros e Laércio Luís Vendite.
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

1. Conjuntos difusos. 2. Próstata – câncer. 3. Diagnóstico – Avaliação. I. Yamakami, Akebo. II. Barros, Laécio Carvalho. III. Vendite, Laércio Luis. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. V. Título.

Resumo

Castanho, M.J.P. **Construção e avaliação de um modelo matemático para prever a evolução do câncer de próstata e descrever seu crescimento utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy.** Campinas, SP, 2005. 127p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Universidade Estadual de Campinas.

O câncer de próstata é, atualmente, o segundo tipo de câncer com maior incidência entre a população masculina, no Brasil. Estimar o seu estágio, com as informações clínicas disponíveis para decidir a terapia a ser aplicada, é uma tarefa árdua. Neste trabalho, um modelo matemático é elaborado para auxiliar o médico na tomada de decisão. A teoria dos conjuntos *fuzzy*, por sua capacidade em lidar com incertezas, inerentes aos conceitos médicos, é a ferramenta utilizada, não só para desenvolver o modelo, como também para desenvolver a metodologia para sua avaliação, baseada na análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A avaliação foi feita utilizando-se dados obtidos junto ao Instituto Americano do Câncer e permite afirmar que o sistema especialista construído discrimina pacientes com câncer confinado à próstata daqueles com câncer não-confinado. Considerando a taxa de crescimento como um parâmetro incerto e variável na população, também é apresentado um modelo para descrever o crescimento do tumor.

Palavras-chave: Conjuntos *fuzzy*, Câncer de próstata, Curva ROC.

Abstract

Castanho, M.J.P. **Mathematical models to predict the pathological stage and to describe the growth of the prostate cancer based on the fuzzy sets theory.** Campinas, SP, 2005. 127p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Universidade Estadual de Campinas.

Nowadays, prostate cancer is the second most common man cancer diagnosed in Brazil. Predicting the cancer stage from available clinical information to decide the therapy to be used is hard work. In this study a mathematical model is developed to assist the physician in this task. The fuzzy sets theory provides effective tools to handle and manipulate imprecise data and to make decisions based on such data. As imprecision is a characteristic of medical concepts, this theory is utilized not only to develop the model as to develop the methodology for its evaluation, based on ROC (*Receiver Operating Characteristic*) analysis. To evaluate its performance, data from the American Cancer Institute were used. The results indicate that the model is able to discriminate patients with organ-confined disease from those with non-confined cancer. In addition, considering the growth rate as an uncertain, changeable parameter in the population, a model to describe the tumor growth is suggested.

Keywords: Fuzzy Sets Theory, Prostate cancer, ROC curve.

À minha mãe com muito amor

“Se você puder olhar dentro das sementes do tempo
e dizer qual grão florescerá e qual não,
diga então para mim...”

Shakespeare (Macbeth)

Agradecimentos

A Deus, com Ele tudo é possível.

A meu orientador Prof. Dr. Akebo Yamakami e a meus co-orientadores Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros e Prof. Dr. Laércio Luis Vendite pela orientação, estímulo e atenção que me dispensaram durante estes últimos anos.

Ao Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros pela disponibilidade com que sempre me atendeu nas inúmeras vezes que necessitei de sua atenção.

Ao Prof. Dr. Rodney Carlos Basanezzi pelo incentivo e pelas sugestões no decorrer do trabalho.

Aos médicos Dr. João Marcos Cotlinsky, Dr. Otávio Clark, Dr. Ubirajara Ferreira e Dr. Vinicius Rocha Selemme pelo tempo que me dedicaram para discutir partes deste trabalho.

Aos colegas do IMECC e da FEEC que compartilharam seus conhecimentos e àqueles que, mais que colegas, enriqueceram minha vida nestes últimos quatro anos. Um agradecimento especial à Karine F. Magnago, Magda S. Peixoto, Milda L. Amrain e Rosana S. M. Jafelice pela amizade constante.

A minha família, especialmente à minha mãe e irmãs pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

Aos colegas de departamento da UNICENTRO que acreditaram em mim e aceitaram uma carga maior de trabalho para disponibilizar o meu afastamento.

À Prof^{ra}. Olívia M. M. Vieira, pela revisão ortográfica.

A UNICENTRO, pela concessão do afastamento.

Sumário

Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xix
Introdução	1
1 Aspectos do fenômeno - Câncer	3
1.1 Introdução	3
1.2 Câncer	3
1.3 Marcadores tumorais	5
1.4 Câncer de próstata	6
1.4.1 Diagnóstico	7
1.4.2 Estadiamento	12
1.5 Considerações finais	14
2 Ferramentas <i>fuzzy</i>	15
2.1 Introdução	15
2.2 Conjuntos <i>fuzzy</i>	15
2.3 Princípio de extensão para conjuntos <i>fuzzy</i>	17
2.4 Lógica <i>fuzzy</i>	18
2.4.1 Variáveis lingüísticas	18
2.4.2 Relações <i>fuzzy</i>	19
2.4.3 Regras <i>fuzzy</i>	20
2.4.4 Inferência e raciocínio aproximado	23
2.5 Sistemas baseados em regras <i>fuzzy</i>	28
2.6 Probabilidade e possibilidade	29
2.6.1 Probabilidade de eventos <i>fuzzy</i>	30
2.6.2 Possibilidade	31
2.6.3 Possibilidade <i>versus</i> probabilidade	32
2.6.4 Valor esperado	33
2.7 Considerações finais	34
3 Modelagem <i>fuzzy</i> para predição do estadiamento do câncer de próstata	37
3.1 Introdução	37

3.2	Abordagem estatística	38
3.3	Modelagem <i>fuzzy</i>	40
3.3.1	Simulações	45
3.3.2	Relação probabilidade/possibilidade	45
3.4	Considerações finais	50
4	Metodologia ROC clássica	51
4.1	Introdução	51
4.2	Análise ROC	51
4.2.1	Medidas de desempenho de testes	53
4.2.2	Construção da curva ROC	57
4.2.3	Escolha do ponto de corte	59
4.2.4	Área sob a curva ROC	61
4.3	Considerações finais	65
5	Metodologia ROC <i>fuzzy</i>	67
5.1	Introdução	67
5.2	Metodologia <i>fuzzy</i> para a curva ROC	67
5.2.1	Resultado do teste e padrão-ouro clássico	72
5.2.2	Resultado do teste <i>fuzzy</i> e padrão-ouro clássico	73
5.2.3	Resultado do teste clássico e padrão-ouro <i>fuzzy</i>	76
5.2.4	Resultado do teste e padrão-ouro <i>fuzzy</i>	77
5.2.5	Comentários	78
5.2.6	Área sob a curva ROC <i>fuzzy</i>	78
5.3	Considerações finais	81
6	Avaliação do desempenho de um teste utilizando a metodologia ROC	83
6.1	Introdução	83
6.2	Avaliação do modelo	83
6.2.1	Curva ROC clássica	84
6.2.2	Curva ROC com resultado do teste <i>fuzzy</i>	86
6.2.3	Curva ROC com resultado do teste e padrão-ouro <i>fuzzy</i>	88
6.3	Considerações finais	91
7	Modelo matemático para descrever o crescimento do câncer de próstata	93
7.1	Introdução	93
7.2	PSA, Gleason, volume e extensão do câncer de próstata	93
7.3	Modelos de crescimento de tumores sólidos	95
7.4	Modelo matemático <i>fuzzy</i>	96
7.4.1	Modelagem <i>fuzzy</i> para a taxa de crescimento	97
7.4.2	Tamanho médio do tumor numa população com nível de PSA conhecido	100
7.4.3	Crescimento do tumor considerando a variação dos níveis de PSA no tempo	111
7.5	Considerações finais	113

SUMÁRIO

xiii

8 Conclusão e trabalhos futuros	117
8.1 Conclusão	117
8.2 Trabalhos futuros	118
Referências Bibliográficas	120

Lista de Figuras

1.1	Representação da próstata e estruturas adjacentes.	6
1.2	Sistema de Gleason para graduação histológica do câncer de próstata ⁶⁰	11
1.3	Tumor confinado na próstata, não palpável (T1) e extensão extracapsular unilateral (T3a), segundo Seabra ⁸¹	13
2.1	Representação gráfica do princípio de extensão.	18
2.2	Representação gráfica da proposição p: Se X é A, então Y é B.	21
2.3	Representação gráfica das proposições: R_1 : Se X é A_1 , então Y é B_1 ; R_2 : Se X é A_2 , então Y é B_2 ; R_3 : Se X é A_3 , então Y é B_3 , onde $R = \sum_{i=1}^3 (A_i \times B_i)$	22
2.4	Ilustração do Método de Mamdani.	25
2.5	Ilustração do Método de Takagi-Sugeno-Kang.	26
2.6	Estrutura básica de um sistema baseado em regras fuzzy.	28
2.7	Representação do valor esperado fuzzy: $FEV = \alpha*$	34
3.1	Estrutura do sistema baseado em regras fuzzy construído para prever o estágio patológico do câncer de próstata.	40
3.2	Funções de pertinência dos conjuntos fuzzy assumidos pela variável lingüística <i>Estado Clínico</i>	41
3.3	Funções de pertinência dos conjuntos fuzzy assumidos pela variável lingüística <i>Nível de PSA</i>	42
3.4	Funções de pertinência dos conjuntos fuzzy assumidos pela variável lingüística <i>Escore de Gleason</i>	42
3.5	Funções de pertinência dos conjuntos fuzzy assumidos pela variável lingüística <i>Estágio da Doença</i>	43
3.6	Estágio da doença em função do Gleason e PSA para um tumor cujo estado clínico é não-palpável.	44
3.7	Distribuição de probabilidade da variável aleatória X que representa os pacientes cujo estado clínico é T2a, escore de Gleason igual a 5 e níveis de PSA entre 10,1 e 20 ng/ml.	46
3.8	Ajuste de curva às probabilidades de o paciente estar em determinado estágio patológico. Supondo que $\alpha = 0,3$ seja a saída do SBRF, as linhas pontilhadas indicam a distribuição de probabilidade da variável aleatória X que representa os pacientes com o quadro clínico referente a α	47
3.9	Em pontilhado está indicado o ajuste de curva às probabilidades de o paciente estar em determinado estágio patológico e, em linha cheia, as funções de pertinência que descrevem os conjuntos fuzzy, que representam os estágios do câncer.	47

3.10	Funções de pertinência dos conjuntos <i>fuzzy</i> assumidos pela variável lingüística <i>Estágio da Doença</i>	48
4.1	Diagrama de Venn ilustrando o resultado de um teste numa população com indivíduos doentes e saudáveis.	52
4.2	Distribuição dos resultados de um teste em indivíduos doentes e saudáveis. Supõe-se que as distribuições teóricas são normais com médias e desvios-padrão diferentes.	56
4.3	Distribuição dos resultados de um teste em indivíduos doentes e saudáveis. A área hachurada corresponde à sensibilidade.	57
4.4	Exemplo de curva ROC construída pelo método empírico.	58
4.5	Distribuição dos indivíduos doentes e saudáveis em relação ao resultado do teste e a curva ROC correspondente.	59
4.6	Curva ROC não-paramétrica da razão HDL para colesterol total, mostrando pontos de corte "ótimos" para dois conjuntos de prevalência e custos, modificada de Zweig & Campbell ¹⁰⁵	61
4.7	Representação do cálculo da área acima da curva $DO(X, Y)$	62
4.8	Exemplo de curva ROC.	63
4.9	Curvas ROC representando dois testes: A e B.	64
4.10	Curvas ROC representando dois testes: A e B.	65
5.1	Algumas funções de pertinência μ_{P_j} para o resultado do teste. À esquerda, variando k_j e à direita, variando δ	74
5.2	Distribuição para as populações <i>Doente</i> , f_1 , e <i>Saudável</i> , f_2 , considerando o resultado do teste <i>fuzzy</i>	75
5.3	Distribuição para as populações <i>Doente</i> , f_1 , e <i>Saudável</i> , f_2 , considerando o resultado do teste <i>fuzzy</i> dado pela função de pertinência $\mu_P(x)$	79
6.1	Curva ROC clássica construída com dados de 5187 pacientes.	85
6.2	Função de pertinência descrevendo o resultado do teste <i>Negativo</i>	86
6.3	Curva ROC <i>fuzzy</i> considerando o resultado do teste <i>fuzzy</i> para os 5187 pacientes do banco de dados. Fica entre a curva ROC perfeita (considerando uma distribuição em que o teste classifica todos os indivíduos corretamente) e a bissetriz (quando o teste não permite discriminar as populações).	88
6.4	Distribuição da população com câncer <i>Confinado</i> , com envolvimento <i>Capsular</i> e com envolvimento de <i>Vesículas e/ou Linfonodos</i>	89
6.5	Função de pertinência descrevendo o padrão-ouro.	89
6.6	Curva ROC <i>fuzzy</i> utilizando resultado do teste e padrão-ouro <i>fuzzy</i> mostrando o ponto de corte que produz a melhor relação entre as medidas de sensibilidade e especificidade.	91
7.1	Taxa de crescimento do tumor em função do nível de PSA para um volume de tumor fixo segundo o modelo de Swanson e colaboradores ⁹²	94
7.2	Modelo de crescimento do câncer de próstata, proposto por Stenman e colaboradores ⁸⁹	96
7.3	Estrutura do sistema baseado em regras <i>fuzzy</i> construído para estimar a taxa de crescimento do tumor.	97
7.4	Funções de pertinência aos conjuntos <i>fuzzy</i> assumidos pelas variáveis lingüísticas <i>Escore de Gleason</i> e <i>Nível de PSA</i> com domínio normalizado.	98

7.5	Taxa de crescimento do tumor como função dos níveis de PSA no sangue e do escore de Gleason.	99
7.6	Taxa de crescimento do tumor como função dos níveis de PSA no sangue. À esquerda, um corte na Figura 7.5, onde o escore de Gleason é igual a 6 e, à direita, a aproximação considerada.	99
7.7	Função de pertinência adotada para os conjuntos <i>fuzzy</i> associados ao nível de PSA.	101
7.8	Tamanho do tumor em função do tempo, para p fixos e distintos e mesmo volume inicial.	101
7.9	Tamanho do tumor em função do nível de PSA, para t fixos e distintos.	102
7.10	A população estudada tem níveis baixos de PSA.	103
7.11	A população estudada tem níveis médios de PSA.	104
7.12	Função $H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\}$, bissetriz e FEV[T], para um instante t	105
7.13	Tamanho do tumor em função do tempo e do nível de PSA inicial. Foi considerado, para esta simulação, o tamanho máximo do tumor igual a 1 (correspondente a 15g) e o tamanho inicial igual a 0,16 (2,4 g), em 10 intervalos de tempo.	108
7.14	Tamanho do tumor em função do tempo para os indivíduos da amostra dado pela solução do modelo determinístico utilizando o PSA médio, pela esperança <i>fuzzy</i> e pela esperança clássica. Também, a solução determinística para os indivíduos com maior e menor nível de PSA.	109
7.15	Solução <i>fuzzy</i> da equação diferencial (7.13), P_t , para $t = 1, 2, \dots, 6$, considerando $\alpha = 0,25$ e o nível PSA inicial, P_0 , dado por um número <i>fuzzy</i> em torno de 2.	112
7.16	Princípio de extensão utilizado para obter a imagem do conjunto <i>fuzzy</i> P_4 através da função (7.6).	112
7.17	Solução <i>fuzzy</i> da equação diferencial (7.2) com valor inicial <i>fuzzy</i> , dada pelo princípio de extensão.	113
7.18	Família de soluções da equação diferencial (7.2) com valor inicial <i>fuzzy</i>	114
7.19	Soluções da equação diferencial (7.2) com valor inicial <i>fuzzy</i> . Destacada está a solução defuzzificada.	114

Lista de Tabelas

1.1	Relação entre número de duplicações, número de células e tamanho do tumor ³⁰	4
1.2	Chance de câncer na biópsia (%).	9
1.3	Estágio clínico do câncer de próstata - Tabela TNM	12
3.1	TABELA DE PARTIN ⁶⁷ : Probabilidade do indivíduo ter câncer confinado na próstata utilizando regressão multinomial log-linear e as variáveis pré-cirúrgicas: Nível de PSA, Escore de Gleason e Estado Clínico.	39
3.2	Algumas das 116 regras da <i>Base de Regras</i> construída. Na primeira coluna, tem-se o número da regra e, na última, o peso que foi utilizado para ponderá-la.	44
3.3	Pertinência aos conjuntos que representam os estágios da doença: Confinado na Próstata, Envolvimento Capsular e Envolvimento de Vesículas Seminais e/ou Linfonodos.	45
3.4	Comparação dos resultados obtidos pelo sistema baseado em regras <i>fuzzy</i> com as probabilidades, calculadas por Partin ⁶⁷ , constantes dos <i>Nomogramas</i> . A coluna <i>Probabilidade</i> é a transformação da possibilidade através da equação (2.8).	49
4.1	Tabela Verdade, na qual x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo da população avaliada.	53
4.2	Classificação dos indivíduos considerando o verdadeiro diagnóstico e o resultado do teste para um determinado ponto de corte.	53
5.1	Tabela verdade para o caso <i>fuzzy</i> construída com dados hipotéticos.	70
6.1	Sensibilidade e Especificidade para alguns valores de corte na saída do controlador <i>fuzzy</i> avaliando pacientes com câncer de próstata, constantes do banco de dados SEER.	85
6.2	Sensibilidade e Especificidade para algumas funções de pertinência, que descrevem o resultado do teste avaliando pacientes com câncer de próstata, constantes do banco de dados SEER.	87
6.3	Sensibilidade e especificidade para algumas funções de corte na saída do sistema baseado em regras <i>fuzzy</i> (ou resultado do teste) avaliando pacientes com câncer de próstata, constantes do banco de dados SEER, considerando o resultado do teste e o padrão-ouro <i>fuzzy</i>	90
7.1	Base de regras do SBRF	98
7.2	Valores da esperança clássica, esperança <i>fuzzy</i> , tamanho do tumor obtido pela solução determinística para $p = \bar{p}$ e a diferença entre eles em diversos tempos.	109
7.3	Valores da esperança <i>fuzzy</i> calculadas com as medidas de probabilidade e de possibilidade e a diferença entre elas em diversos tempos.	110

Introdução

Modelos matemáticos tentam descrever os fenômenos do mundo real e suas tendências com o tempo nas mais diversas áreas. Muitos exemplos podem ser citados: modelo matemático para avaliar desastre ambiental, para calcular a viabilidade econômica de micro centrais hidrelétricas, para prever lesões musculares em atletas, para reproduzir a fisiologia do córtex cerebral, vários modelos matemáticos aplicados à saúde pública, entre outros.

O avanço tecnológico, além de ter possibilitado a construção e utilização de bancos de dados com muitas informações, tem permitido que problemas complexos sejam simulados computacionalmente utilizando modelos com muitas variáveis.

Uma das áreas em que a modelagem matemática tem recebido grande atenção é a medicina. Alguns autores classificam os modelos matemáticos em medicina como modelos estocásticos, isto é, modelos que incorporam elementos probabilísticos ou modelos determinísticos, nos quais dadas as condições iniciais e os valores dos parâmetros, a evolução das variáveis é determinada pela estrutura do modelo⁵⁴.

Embora um modelo matemático seja uma simplificação da vida real, as propriedades inerentes aos dados devem ser consideradas. A maioria do conhecimento médico em sintomas, doenças, terapias e na relação entre eles é intrinsecamente incerta: as medidas são imprecisas, as categorias lingüísticas são caracterizadas por limites vagos ou imprecisos, a co-ocorrência de sintomas e doenças é estatisticamente incerta e dados médicos (originários da história do paciente, de exames físicos e clínicos, testes laboratoriais e outras fontes) são freqüentemente incompletos. Essas incertezas não podem ser trabalhadas estatisticamente.

Para lidar com incertezas não-estatísticas, como vagueza e imprecisão, foi introduzida por Zadeh¹⁰⁰ a teoria dos conjuntos *fuzzy*. Um conjunto *fuzzy* é caracterizado pela pertinência gradual de um elemento ao conjunto e pela habilidade em modelar termos e expressões lingüísticas além de seu uso em raciocínio aproximado.

A palavra *fuzzy* que, em inglês, significa indistinto, impreciso, obscuro, sem nitidez, normalmente não é traduzida para o português. Algumas vezes, se utiliza a expressão conjunto nebuloso. Tecnicamente *fuzzy* representa imprecisão ou incerteza baseada na intuição humana e não na teoria de probabilidade³⁵.

A teoria dos conjuntos *fuzzy* visa aproximar a precisão da matemática clássica e a imprecisão do mundo real. Quando se utiliza essa teoria, a incerteza inerente aos dados e à opinião do especialista é incorporada aos modelos matemáticos. Assim, é possível falar em uma outra classe de modelos: modelos matemáticos baseados na teoria dos conjuntos *fuzzy*. Esses modelos têm sido utilizados em medicina desde a década de 70 e são construídos com vários propósitos, dentre os quais se destaca a aplicação em diagnósticos.

Tendo em vista o crescimento da incidência de câncer, no Brasil, nos últimos anos, em consequência do aumento da expectativa de vida e de uma maior exposição da população a fatores de risco, sua prevenção e tratamento têm sido uma preocupação da ciência médica.

Como o câncer de próstata é um dos tipos de câncer com maior ocorrência, foi escolhido como tema do trabalho e, sendo a teoria dos conjuntos *fuzzy* indicada para lidar com as incertezas existentes nos dados, foi utilizada como instrumental para seu desenvolvimento.

Os objetivos deste trabalho são a construção e avaliação de um modelo matemático *fuzzy*, para prever a expansão do câncer de próstata e, outro para descrever seu crescimento.

O Capítulo 1 apresenta informações sobre o câncer, em particular sobre o câncer de próstata, seu diagnóstico e estadiamento.

No Capítulo 2, são introduzidas as ferramentas *fuzzy* utilizadas no trabalho. Inclui definições básicas da teoria dos conjuntos *fuzzy*, sistemas baseados em regras *fuzzy* e uma leve pincelada sobre probabilidade e possibilidade.

O Capítulo 3 é dedicado à construção de um sistema baseado em regras *fuzzy* para prever o estadiamento do câncer de próstata. Tal previsão, necessária para que se decida a terapia a ser aplicada, é dada de forma subjetiva. A saída do sistema informa a chance de o indivíduo com determinadas características clínicas estar em cada estágio de extensão do tumor. São feitas simulações para comparar os resultados obtidos pelo sistema construído com as tabelas de probabilidade existentes.

A necessidade de se saber a eficiência dos sistemas de diagnóstico levou à criação de técnicas de avaliação desses sistemas. Uma das técnicas mais utilizadas é denominada *Receiver* (ou *Relative Operating Characteristic* (ROC)), baseada em testes de hipóteses estatísticos e desenvolvida na teoria de detecção de sinais. O Capítulo 4 descreve a metodologia ROC clássica. Ao leitor que está familiarizado com essa teoria, a leitura é opcional.

O Capítulo 5 inclui o desenvolvimento da metodologia ROC *fuzzy*, que combina a metodologia ROC clássica e a teoria dos conjuntos *fuzzy*. Essa metodologia é indicada para situações comumente encontradas na prática médica, nas quais, o resultado do teste não é dado de forma dicotômica e o verdadeiro diagnóstico ou descreve a intensidade da doença de forma gradual ou não é conhecido com certeza.

No Capítulo 6, é apresentada a avaliação do sistema construído no Capítulo 3, que utiliza a base de dados SEER⁸², disponibilizada pelo Instituto Americano do Câncer. Primeiramente, é utilizada a análise ROC clássica para avaliar a capacidade do sistema de discriminar indivíduos com câncer confinado na próstata daqueles cujo câncer é não-confinado. Como a saída do sistema, ou seja, o resultado do teste, informa a chance de o indivíduo ter câncer confinado ou não, e ainda, indivíduos com a mesma condição clínica podem estar em diferentes estágios da doença, impossibilitando, assim, a previsão do verdadeiro diagnóstico, a metodologia ROC *fuzzy* também é utilizada.

Como o câncer de próstata tem uma característica particular entre os tumores sólidos, pois, em alguns casos, evolui rapidamente, enquanto em outros tem uma evolução lenta, o Capítulo 7 apresenta uma idéia de um modelo matemático para descrever o crescimento do câncer de próstata, incluindo essa particularidade.

O Capítulo 8 traz a conclusão do trabalho e sugere trabalhos futuros.

Capítulo 1

Aspectos do fenômeno - Câncer

1.1 Introdução

Anualmente, são diagnosticados mais que 10 milhões de novos casos de câncer no mundo. Segundo a *World Health Organization*, haverá 15 milhões de novos casos em 2020, dos quais 70% ocorrerão em países desenvolvidos⁹⁸. No Brasil, as neoplasias são a terceira maior causa de morte, superadas apenas pelas doenças do aparelho circulatório e pelas causas externas, como a violência⁸⁰. O Instituto Nacional do Câncer - INCA é o órgão do Ministério da Saúde responsável pela coordenação das ações nacionais orientadas para a prevenção e controle do câncer. Como o Brasil não possui um registro de câncer nacional e, portanto, não é possível conhecer o número de casos novos de câncer que são diagnosticados a cada ano, as estimativas anuais são de grande valia⁴⁰.

Segundo o INCA, em 2005, serão diagnosticados 467.440 novos casos de câncer. O câncer de próstata terá a segunda taxa mais elevada, tanto na mortalidade quanto na incidência entre as neoplasias malignas masculinas, superado apenas pelo câncer de pele não melanoma nos casos incidentes e pelo câncer de pulmão nos óbitos. A estimativa é de ocorrência de 46.330 novos casos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil homens.

1.2 Câncer

No decorrer da vida, as células se dividem continuamente. Durante uma divisão celular, as novas células copiam o código-DNA das células existentes. Na duplicação do DNA, ocorrem muitas mutações. Muitas delas não implicam mudanças detectáveis na atividade metabólica e passam despercebidas pelo organismo. Outras podem determinar a morte celular e, por consequência, também não são detectáveis. Apenas um pequeno número de mutações que ocorrem em genes específicos podem determinar um crescimento desordenado das células dando início a um tumor. Então, o câncer é uma doença causada por danos no DNA e alteração do código genético³⁰.

As seguintes características são comuns a toda célula tumoral:

- perda do controle do crescimento celular e de suas funções no tecido saudável;
- infiltração nos tecidos adjacentes;

- formação de metástases (propagação irregular no corpo) por via hematogênica ou linfática.

Pode ocorrer em todo o corpo e seus órgãos, mas, frequentemente, aparece em alguns tipos de tecido mais do que em outros.

De todos os casos de câncer, 80% a 90% estão associados a fatores ambientais. Entende-se por ambiente o meio em geral, o ambiente ocupacional (indústrias químicas e afins), o ambiente de consumo (alimentos e medicamentos), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida). São raros os casos de câncer que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos⁴⁰.

A aparição e crescimento do câncer em suas etapas iniciais é relativamente silenciosa e seus poucos sintomas se confundem facilmente com os produzidos por enfermidades banais. Somente quando o tumor se expande é que aparecem manifestações que permitem o diagnóstico.

Estima-se que 1g de tumor contenha aproximadamente 1 bilhão (10^9) de células e ocupe um volume de 1 cm^3 . Supondo que o tumor se desenvolve a partir de uma única célula, quando alcança 1 cm^3 já completou 30 duplicações celulares. Mais 10 duplicações resultaria numa massa de 1kg, que é o tamanho máximo que um tumor pode alcançar³⁰. (Ver Tabela 1.1).

Duplicações	Células	Gramas de tumor	Deteção
0	1	Nanograma	...
10	10^3	Micrograma	...
20	10^6	Miligrama	Microscópica
30	10^9	Gramma	Palpável
40	10^{12}	Quilograma	Debilitação
			Morte

Tab. 1.1: Relação entre número de duplicações, número de células e tamanho do tumor³⁰.

Nem toda divisão celular leva a um aumento no tamanho do tumor. Outras mudanças devem ocorrer para permitir que um tumor cresça mais que poucos milímetros de diâmetro. A progressão do tumor inclui sua habilidade em acessar a vasculatura (garantir suplemento de sangue) e se disseminar, se desenvolvendo em locais distantes. Tumores agressivos são angiogênicos, isto é, ativos em sua habilidade de reforçar a provisão vascular³⁰.

O tratamento do câncer é complicado pela habilidade das células cancerosas em se espalhar pelos tecidos adjacentes. Todas as células cancerosas devem ser removidas sem que as funções do tecido normal sejam danificadas. Se ficar alguma, pode se desenvolver um novo tumor e, eventualmente, a doença reaparecer.

Há diferentes maneiras de tratar pacientes com câncer:

- **Cirurgia:** é um tratamento local com o objetivo de remover todo o tecido doente e o mínimo possível de tecido saudável. Porém, pode haver disseminação das células cancerosas de forma difusa, não detectável e, então, a cirurgia não é suficiente. É considerada radical quando a lesão é retirada por inteiro, com margens de segurança adequadas e é realizada com intenção de cura. Em algumas localizações, entretanto, deve-se optar por uma cirurgia menos radical, tanto para manter a função de um determinado órgão, como para prevenir complicações do procedimento. Nesses casos, geralmente, associam-se outras modalidades de tratamento como a radio ou a quimioterapia.

- Radioterapia: consiste na aplicação de diferentes tipos de raios-X com o objetivo de destruir as células doentes. É utilizada em tumores localizados, que não podem ser ressecados totalmente ou para tumores que costumam recidivar após a cirurgia. Pode causar efeitos colaterais localizados, principalmente por lesão de tecidos normais adjacentes ao tumor.
- Quimioterapia: consiste na utilização de medicamentos que têm ação citotóxica (causam danos às células). Pode ser usada como tratamento principal (leucemias, linfomas, câncer de testículo), mas normalmente é adjuvante, após tratamento cirúrgico ou radioterápico. Pode, ainda, ser paliativo, em doenças mais avançadas.
- Hormonioterapia: é o uso de hormônios que têm influência restritiva no crescimento de alguns tumores. Pode ser utilizada como tratamento exclusivo em algumas situações; porém, geralmente, é uma grande aliada das outras modalidades terapêuticas.

Esses tratamentos frequentemente têm efeitos adversos e, algumas vezes, falham. Se a cura não for possível, o objetivo passa a ser a melhoria da qualidade de vida do paciente sem necessariamente estender seu tempo de vida.

A cura do câncer é muito difícil de definir porque não existem métodos para provar que a última célula cancerosa foi eliminada do organismo nem maneira de as transformar em células normais. Estatisticamente, define-se cura como o estado no qual o risco da doença para um grupo de pessoas que tiveram câncer é o mesmo que para os que não tiveram. A chance de sobrevivência depende do tipo de câncer e de quão cedo ele é descoberto, ou seja, quando o tumor ainda permanece dentro do órgão onde se originou.

1.3 Marcadores tumorais

Marcadores tumorais são substâncias cujo aparecimento e/ou alterações em sua concentração estão relacionados, de certa forma, com a gênese e crescimento de células cancerosas. De acordo com Pradal e colaboradores⁷⁴, para que uma substância possa ser considerada um marcador tumoral, alguns critérios devem ser preenchidos:

- possuir alta especificidade, ou seja, não ser detectada em doenças benignas e indivíduos saudáveis;
- apresentar alta sensibilidade, isto é, ser detectada muito precocemente, quando apenas algumas células cancerosas estiverem presentes;
- ser órgão-específica, ou seja, específica para um determinado tipo de câncer;
- apresentar paralelismo com o estadió tumoral e
- correlacionar-se com o prognóstico, isto é, informar a tendência de comportamento (remissão ou recidiva) a partir de seus níveis iniciais.

Ao longo das últimas décadas, vários marcadores tumorais foram descritos e estudados, contudo, nenhum deles preenche todos os critérios acima. O ideal seria que os marcadores tumorais permitissem a detecção antes mesmo do desenvolvimento macroscópico do tumor, permitindo, então, a

intervenção médica antes do processo de invasão tumoral. Com isso, alterar-se-ia de forma muito significativa o prognóstico da doença, com maiores possibilidades de cura.

São aplicações clínicas dos marcadores tumorais:

- triagem - grupo de risco,
- diagnóstico,
- localização do tumor,
- estadio tumoral (estimativa e/ou confirmação da extensão da doença),
- prognóstico,
- detecção de recidivas,
- monitoramento da terapia.

Sua maior utilidade, no momento, está no acompanhamento do tratamento e como indicador de recorrência ou progressão da neoplasia.

1.4 Câncer de próstata

A próstata é uma glândula do sistema urogenital masculino, que se localiza na pelve (ver Figura 1.1). É responsável pela produção de 20% do líquido seminal. Também produz o PSA (antígeno prostático específico), que tem a função biológica de lisar o coágulo seminal, auxiliando na reprodução humana.

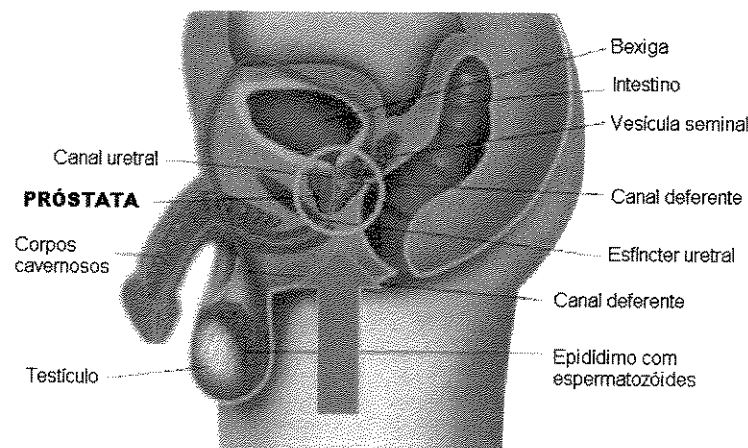


Fig. 1.1: Representação da próstata e estruturas adjacentes.

O câncer de próstata é uma das principais causas de morte por neoplasias no Brasil. São fatores de risco:

- Idade: é bastante raro antes dos 50 anos e aumenta progressivamente com a idade;
- Histórico familiar: os riscos aumentam 2 vezes quando o pai ou irmão já foi acometido pelo problema e 9 vezes se dois parentes de primeiro grau tiverem sido afetados⁷⁵;
- Raça: há uma variação na incidência em diferentes grupos étnicos. Homens de cor negra, morando nos Estados Unidos, têm maior taxa de incidência que homens brancos⁷³;
- Dieta: estudos revelam diferenças no consumo de gordura animal nas áreas de alto-risco (como países escandinavos) e baixo-risco (extremo oriente)⁸⁶.

Pienta⁷³ cita, também, o metabolismo hormonal alterado, a vasectomia e a exposição a altos níveis de cádmio (encontrado na fumaça de cigarros e baterias alcalinas) como potenciais fatores de risco.

Mais de 95% das neoplasias da próstata são representadas por adenocarcinomas que se originam quase sempre nas porções mais periféricas e posterior da glândula e podem permanecer em estado latente ou progredir envolvendo os tecidos adjacentes, principalmente vesículas seminais, colo vesical e linfáticos locais. O restante compreende casos de sarcomas, carcinoma epidermóide e carcinomas de células transicionais.

O câncer de próstata pode ser classificado como:

- confinado no órgão: se todo o câncer estiver confinado na cápsula prostática;
- localmente avançado: se houver penetração capsular ou se estiver invadindo a parede muscular das vesículas seminais. O termo penetração capsular é usado para descrever o tumor que se espalhou fora da próstata, no tecido periprostático²⁷.
- metástase: se o tumor se espalhou pelo organismo. Os lugares mais freqüentes são os linfonodos seguidos pelos ossos. Pulmão, bexiga e fígado também podem ser afetados.

As opções de tratamento para o órgão-confinado inclui cirurgia, terapia hormonal, radioterapia ou a combinação deles. O tratamento para o câncer que já produziu metástase inclui hormonoterapia e quimioterapia e é tratamento paliativo, ou seja, objetiva diminuir o crescimento do tumor e aliviar os sintomas do paciente.

O paciente pode considerar-se curado 11 anos após o tratamento definitivo, que é o tempo em que pode ocorrer recidiva⁸⁶.

1.4.1 Diagnóstico

Os sintomas de um câncer de próstata são eventos tardios e, geralmente, ocorrem quando a doença avançou localmente ou produziu metástase. Destacam-se a retenção urinária e hematúria⁸¹.

Os exames indicados para o diagnóstico precoce são o toque retal e a dosagem de PSA sérico. O diagnóstico definitivo é obtido após a biópsia, que é indicada quando o toque retal é sugestivo (independente dos valores do PSA), quando os níveis de PSA são superiores a 10 ng/ml (descartando-se as suspeitas de infecção urinária ou prostatite) ou quando o PSA situa-se entre 4 e 10 ng/ml e suas outras interpretações (como relação com a idade, com o volume da próstata e variação com o tempo) sugerem a presença do tumor¹⁹. Outros exames como o ultra-som transretal, a tomografia computadorizada e a cintilografia óssea são utilizados para evidenciar o avanço da doença. A radiografia do esqueleto é útil para se tentar diferenciar as metástases das doenças ósseas degenerativas⁸¹.

Toque retal

O toque retal é usado, rotineiramente, para avaliar a extensão local do câncer de próstata, apesar de suas limitações, uma vez que somente as porções posterior e lateral da próstata podem ser palpadas.

Ao toque retal, os carcinomas são geralmente palpáveis sob a forma de nódulos discretos e endurecidos. Algumas lesões benignas como nódulos de hiperplasia benigna, cálculos prostáticos e fibrose pós-operatória ou associada à prostatite e infarto local podem produzir áreas mais endurecidas e simular câncer de próstata.

Apresenta uma sensibilidade diagnóstica de 40% a 80%, dependendo do tipo de paciente que está sendo avaliado⁸⁶. Falha em 23% a 45% dos cânceres detectados em biópsias prostáticas feitas porque os níveis de PSA estavam elevados. Além disso, os cânceres detectados pelo toque retal já estão patologicamente avançados em mais de 50% dos pacientes; consequentemente, o tratamento tem pouca probabilidade de ser eficaz¹⁶.

Marcadores tumorais

Dois marcadores tumorais prostáticos - Antígeno Prostático Específico (PSA) e Fosfatase Ácida Prostática (FAP) - têm sido usados como indicadores da extensão da doença.

Antígeno Prostático Específico - PSA O Antígeno Prostático Específico - PSA é uma enzima do grupo das serinoproteases. É produzido pelas células epiteliais dos ácinos e ductos da próstata e é secretado para o sistema ductal prostático. Está presente em alta concentração no líquido seminal e é responsável pela liquefação do coágulo do esperma após a ejaculação.

É considerado como um marcador tumoral desde 1987, mas não é “câncer de próstata específico” e sim “tecido prostático específico”. Isso significa que não é encontrado em outros tecidos ou órgãos e a sua presença em níveis séricos elevados nem sempre é indicativo de câncer de próstata. Condições benignas como a retenção urinária aguda, a prostatite bacteriana, a isquemia ou o infarto prostáticos e a hiperplasia prostática benigna-BPH podem ser associadas a uma concentração elevada de PSA sérico.

Na maioria dos casos, somente o nível de PSA não é suficiente para determinar o estágio do câncer em um paciente, porque há pacientes com mesmo nível de PSA em diferentes estágios¹⁶.

O nível de PSA até 4 ng/ml é considerado normal, de 4 a 10 ng/ml é considerado levemente elevado, níveis entre 10 e 20 ng/ml são considerados moderadamente elevados e acima de 20 ng/ml, altamente elevado. Cerca de 80% dos pacientes com câncer da próstata apresentam, ao diagnóstico, PSA sérico total acima de 4 ng/ml⁹⁵. Entretanto, num estudo feito por Catalona e colaboradores¹⁷, foi detectado câncer em 22% dos homens com concentração de PSA de 2,6 a 4 ng/ml e exame palpável da próstata benigno. Estudos que estimaram seu valor preditivo apontam para valores em torno de 28%, o que significa que cerca de 72% dos pacientes com dosagem de PSA alterada são submetidos a biópsias desnecessárias⁵⁸.

O PSA aumenta o valor preditivo do toque retal para câncer. A Tabela 1.2 mostra a chance de câncer como uma função do nível de PSA em homens com toque retal normal e anormal em estudos de diversos autores¹⁶.

Os níveis de PSA no sangue dependem diretamente do volume do tecido prostático benigno ou maligno existente. Nos casos de adenocarcinoma de próstata, cada grama de tecido neoplásico au-

Estudo	PSA < 4.0ng/ml		PSA > 4.0ng/ml	
	Toque Retal		Toque Retal	
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Cooner et al, 1990	9	17	25	62
Hammerer and Huland, 1994	4	21	12	72
Ellis et al, 1994	6	13	24	42
Catalona et al, 1994	-	10	32	49

Tab. 1.2: Chance de câncer na biópsia (%).

menta os níveis séricos de PSA em 3,5 ng/ml, o que indica que, quanto maior o valor de PSA, maior é o volume e mais alto é o estadiamento do tumor existente no paciente⁸⁶. Em tumores com volume menor que 1 cm³ espera-se pouco efeito nos níveis de PSA, já que esse tamanho causaria uma alteração menor que o limiar considerado normal (4 ng/ml).

A fim de aumentar a utilidade clínica da medição do PSA sérico na detecção do câncer de próstata em estágio inicial, os conceitos de densidade de PSA, velocidade do PSA, PSA esperado e de intervalos de referência específicos da idade passaram a ser aplicados.

1. Densidade do PSA (PSAd): consiste na divisão da concentração do PSA pelo volume prostático determinado pela ultra-sonografia transretal. Essa razão maior que 0,15 sugere a presença de câncer e indica a biópsia.
2. Velocidade do PSA (PSAv): é a taxa de aumento do PSA com o tempo. O acompanhamento de pacientes com dosagens anuais de PSA mostram que, em pacientes saudáveis, é menor que 0,75 ng/ml ao ano (ou mais que 20% de seu valor inicial) e os pacientes com taxas maiores que 0,75 ng/ml ao ano apresentam alto risco para câncer de próstata⁶¹.
3. PSA esperado (PSAe): é o quociente do volume prostático (avaliado pelo ultra-som) por 12 (ou didaticamente por 10). Dentro da normalidade, uma glândula com 90 g pode produzir 3 ng/ml de PSA, mas uma glândula com 30 g não pode produzir 9 ng/ml. Neste último caso, a biópsia será indicada.
4. Estratificação pela idade (PSAi): A idade é um importante fator no aumento dos níveis de PSA. Por essa razão, alguns médicos usam níveis de PSA ajustados pela idade. Assim, um homem jovem, de até 50 anos, deverá ter um nível de PSA abaixo de 2,5 ng/ml, enquanto um nível abaixo de 6,0 ng/ml deve ser considerado normal para homens com 70 anos ou mais. Nem todos médicos concordam com a precisão e o uso do PSAi.

O teste de PSA também é muito útil no monitoramento da eficiência do tratamento do câncer da próstata no decorrer do tempo. O fato de, após o tratamento, o nível de PSA no sangue de um paciente retornar ao normal, indica a completa remoção ou remissão do tumor com o tratamento. Uma queda inicial no nível de PSA com subsequente aumento indica tumor residual ou metástase e um aumento nos níveis de PSA após o período de normalização indica recorrência.

Segundo Niclewicz⁶¹, 2 a 3 semanas após a prostatectomia radical, os níveis de PSA devem cair abaixo dos níveis de detecção do método. Níveis maiores indicam doença residual ou recorrência.

Após radioterapia em tumores localizados, os níveis de PSA devem cair a níveis menores que 4 ng/ml. Contudo, a queda não é abrupta, podendo demorar um ano, o que torna difícil definir o prognóstico. Em grande proporção dos pacientes com a doença já disseminada, com a hormonioterapia, os níveis de PSA reduzem-se a valores normais, entre 3 a 6 meses após ablação androgênica.

Ao se analisar dosagens séricas do PSA, é necessário ter conhecimento do uso constante, ou não, de drogas que causam ablação da testosterona. Sabe-se que a produção do PSA é regulada por genes cuja expressão está controlada pela testosterona e outros andrógenos circulantes. Dessa forma, na ausência desses hormônios, a secreção do PSA será inibida e a dosagem sérica deixará de refletir a capacidade da glândula de produzir esse marcador.

Fosfatase Ácida Prostática - FAP Antes da disponibilidade do PSA, FAP era o marcador tumoral mais freqüentemente utilizado para o estadiamento clínico dos pacientes com câncer de próstata.

FAP é uma fosfomonoesterase não-específica, pois não é encontrada exclusivamente na próstata. É sintetizada pelas células epiteliais prostáticas, sob controle androgênico.

Numerosos estudos têm documentado uma estreita relação entre a doença avançada e elevações enzimáticas de FAP. Valores elevados de FAP sugerem uma grande probabilidade de doença extraprostática, porém um nível normal não significa ausência da doença. É normal em até 70% dos tumores localizados. Sua sensibilidade varia entre 31 a 61% e a especificidade entre 78 a 99%⁸¹.

FAP raramente adiciona informações naqueles pacientes classificados como portadores de câncer confinado no órgão, com base nos resultados do toque retal, níveis de PSA e grau de Gleason¹⁶.

Embora níveis iniciais elevados de FAP não tenham qualquer valor prognóstico, a redução desses níveis com a instituição do tratamento indica melhor prognóstico, principalmente quando os valores dessa enzima se normalizam. Elevações posteriores da fosfatase ácida traduzem recrudescimento da doença⁸⁶.

Ultra-som transretal - USTR

Geralmente a indicação para ultra-som da próstata decorre de uma anormalidade no toque retal ou da elevação dos níveis de PSA no sangue.

Trata-se de um exame simples, rápido e indolor. Somente 3mm de tecido separa o reto da próstata, o que torna a sonda transretal ideal para o procedimento. A sonda emite ondas sonoras que incidindo sobre a glândula prostática produzem ecos. Esses ecos são transformados em sinais elétricos e enviados ao processador que os analisa e gera pequenos pontos luminosos originando a imagem. Essa imagem pode mostrar áreas anormais, incluindo tumores na próstata.

O USTR não é utilizado rotineiramente para rastrear câncer de próstata pois resultados falso-positivos e falso-negativos são observados em 50 e 30% dos casos, respectivamente⁸⁶, porém, permite ver as áreas hipocóicas sugestivas da presença do câncer. É útil para guiar a agulha de biópsia.

Biópsia da próstata

As informações da biópsia são fundamentais no manejo do paciente com câncer de próstata.

A biópsia sextante representa a retirada de seis fragmentos - apicais, medianos e basais bilaterais. A biópsia sextante estendida representa a retirada de, no mínimo, 12 fragmentos. Este número pode ser ampliado de acordo com a situação clínica e ultra-sonográfica do paciente. Em algumas situações,

os achados da biópsia são indicadores de uma alta probabilidade da existência de um tumor invasivo e resultarão numa nova biópsia¹⁹.

O grau do tumor se refere ao grau de anormalidade das células cancerosas quando comparadas com as células normais. Numa biópsia, além de diferenciar tumor benigno de maligno, o patologista pode identificar o grau de diferenciação celular que descreve o quanto as células cancerosas são similares em aparência e função com as células saudáveis do mesmo tipo de tecido. O grau de diferenciação relata o comportamento clínico de um tumor em particular.

O grau histológico dos adenocarcinomas da próstata constitui um importante fator prognóstico já que se relaciona com o comportamento biológico do tumor e com a sobrevida do paciente. Como os tumores da próstata são bastante heterogêneos sob o ponto de vista histológico, com áreas de maior e menor diferenciação, a graduação histológica da neoplasia é feita considerando as áreas de maior anaplasia. Um dos sistemas mais utilizados é o sistema de Gleason, que enfatiza a arquitetura glandular⁸¹. Nesse sistema, os tumores são classificados em 5 graus, representados na Figura 1.2, denominando-se de grau 1 as lesões mais diferenciadas (que têm comportamento menos agressivo) e grau 5 as mais indiferenciadas, que geralmente apresentam um comportamento mais agressivo.



Fig. 1.2: Sistema de Gleason para graduação histológica do câncer de próstata⁶⁰.

Como os adenocarcinomas de próstata apresentam mais de um padrão histológico, o diagnóstico final na escala de Gleason é dado pela soma dos graus do padrão primário e do padrão secundário (o primeiro e o segundo padrões predominantes), o que faz com que as neoplasias mais diferenciadas sejam classificadas como grau 2 = (1 + 1) e as mais anaplásicas sejam caracterizadas como grau 10 = (5 + 5).

Recomenda-se que não se faça o diagnóstico de Gleason 2 a 4 nas biópsias com agulha, pois os limites precisos, expansivos que caracterizam os padrões 1 e 2 não são possíveis de avaliar nestes

espécimes¹⁹.

A chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata, com dano para outros órgãos e afetando a sobrevivência, varia de acordo com o escore de Gleason, sendo⁵⁸: cerca de 25% para escores 2 a 4, 50% para Gleason 5 a 7 chegando a 75% para escores 8 a 10.

A biópsia deve informar, além do escore de Gleason, o número de fragmentos infiltrados pelo tumor, a porcentagem de tumor nos fragmentos individuais comprometidos e a porcentagem total de tumor em relação a todo o espécime estudado (média aritmética de porcentagem de tumor em todos os fragmentos da biópsia)¹⁹.

1.4.2 Estadiamento

Depois de o diagnóstico do câncer de próstata ter sido confirmado histologicamente, a avaliação de seu estágio ou a extensão da disseminação da doença deve ser feita com o objetivo de decidir a terapia a ser utilizada.

Estadiamento clínico

Estadiamento clínico refere-se a uma avaliação da extensão da doença, determinado pelo toque retal, marcadores tumorais, grau do tumor e modalidades de imagem como: ultra-som, tomografia computadorizada, ressonância magnética, mapeamento ou cintilografia óssea e radiografia⁸¹.

O primeiro, e mais amplamente utilizado, sistema de estadiamento para câncer de próstata foi introduzido em 1956, por Whitmore⁹⁷ e modificado por Jewett⁴³. O sistema TNM (tumor, nodo e metástase) foi adotado em 1975 pelo *American Joint Committee for Cancer Staging*. Em 1992, a União Internacional Contra o Câncer (UICC) adotou esse sistema, descrito na Tabela 1.3, para padronizar a classificação dos pacientes com a doença e permitir estudos comparativos mais precisos. Nessa abordagem, classifica-se o tumor primário (T) em quatro estágios (e sub-estágios dentro dessas

Estágio	Descrição
T1a	Não palpável. Menos de 5% da amostra é maligna.
T1b	Não palpável. Mais de 5% da amostra é maligna.
T1c	Não palpável, mas PSA (Antígeno Prostático Específico) elevado.
T2a	Palpável. Circunscrito a menos da metade de um lobo.
T2b	Palpável. Afetando mais da metade de um lobo, mas não os dois.
T2c	Palpável. Tumor comprometendo os dois lobos.
T3a	Extensão extracapsular unilateral.
T3b	Extensão extracapsular bilateral.
T3c	Tumor que invadiu as vesículas seminais.
T4	Tumor que se disseminou além da próstata, nas estruturas adjacentes.
N	Tumor que se espalhou pelos linfonodos pélvicos.
M	Tumor que se espalhou além dos linfonodos pélvicos.

Tab. 1.3: Estágio clínico do câncer de próstata - Tabela TNM

categorias). Em geral, uma designação T1 indica que o tumor é microscópico e não pode ser tocado

no exame retal. A designação T2 se refere aos tumores que são palpáveis, mas parecem estar inteiramente circunscritos à glândula. O câncer T3 já se disseminou além da próstata, atingindo o tecido conjuntivo circundante ou invadindo as vesículas seminais (estruturas de armazenagem de sêmen), adjacentes à próstata. Os tumores T4 têm extensão ainda maior. O sistema também avalia se o câncer já apresentou metástase nos linfonodos pélvicos (N) ou em locais distantes (M).

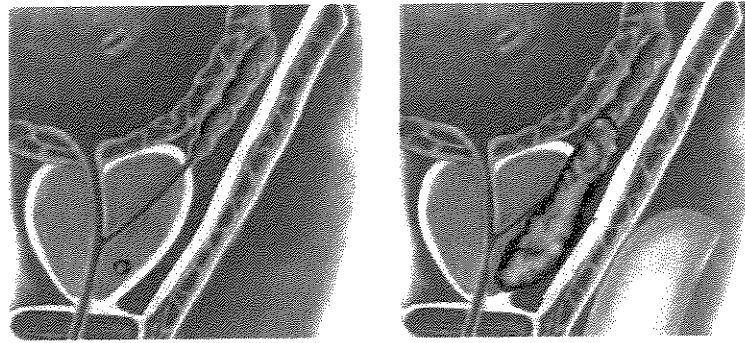


Fig. 1.3: Tumor confinado na próstata, não palpável (T1) e extensão extracapsular unilateral (T3a), segundo Seabra⁸¹.

Estadiamento patológico

Estadiamento patológico é uma representação mais precisa da extensão da doença feita através do exame dos linfonodos pélvicos e da próstata após a remoção desses tecidos. É mais útil que o estadiamento clínico na predição do prognóstico porque o volume do tumor, o estado das margens cirúrgicas, a expansão extracapsular e o envolvimento de vesículas e linfonodos podem ser determinados. Por essa razão, comparações de sobrevivência entre terapias cirúrgicas e não-cirúrgicas continuarão sendo limitadas¹⁶.

Baseado na avaliação do material retirado na prostatectomia radical, o estágio patológico é classificado como órgão-confinado ou órgão não-confinado. Pode ser subclassificado em:

- órgão confinado, quando a doença está confinada na cápsula prostática;
- penetração capsular, quando a doença se estende além da cápsula prostática no tecido periprostático mas não envolve as vesículas seminais;
- envolvimento de vesículas seminais, quando a doença se estende além da cápsula prostática, nas paredes musculares das vesículas seminais;
- envolvimento dos linfonodos pélvicos.

A probabilidade de um homem ficar livre da doença diminui com cada aumento no estágio patológico da doença¹⁶.

1.5 Considerações finais

São promovidas diversas campanhas para prevenção do câncer de próstata. O dia 17 de novembro de 2004 foi considerado o “Dia Nacional de Combate ao Câncer de Próstata” mas, apesar do grande esforço dos especialistas, muitos homens ainda ignoram a existência dos problemas da próstata e outros não têm acesso ou relutam em aceitar os cuidados médicos desejáveis. Para complicar esse quadro, as dosagens séricas de PSA ainda não permitem a descoberta precoce de todos os casos da doença. Da mesma forma, as biópsias de próstata deixam de revelar, com certa frequência, tumores já presentes na glândula, retardando o diagnóstico do câncer¹⁹.

Sabendo-se que há uma grande chance de cura para o câncer de próstata quando ele está confinado à glândula e que os exames existentes não permitem ao clínico concluir sobre a extensão do tumor, é importante construir um modelo matemático que combine as informações dadas pelos exames para prever o estágio patológico do câncer. Como os exames clínico e laboratoriais contêm incertezas, a teoria dos conjuntos *fuzzy* é a ferramenta apropriada para o desenvolvimento desse modelo.

Capítulo 2

Ferramentas *fuzzy*

2.1 Introdução

Desde que Lofti Zadeh publicou seu artigo¹⁰⁰, há 40 anos, a teoria dos conjuntos *fuzzy* tem sido aplicada em várias áreas científicas. Essa teoria estabelece uma relação entre a precisão da matemática clássica e a imprecisão do mundo real.

Para modelar fenômenos do mundo real, tem-se que lidar com incerteza, imprecisão, subjetividade e conceitos vagos, estruturas que não são conjuntos no sentido clássico, mas conjuntos *fuzzy*, isto é, classes com fronteiras indefinidas, nos quais a transição de pertinência para não-pertinência é gradual ao invés de abrupta.

Para elucidar o termo *fuzzy*, Dubois e Prade²⁴ apresentam o seguinte exemplo: observando uma peça de cerâmica indígena em uma loja, pode-se imaginar se é autêntica ou falsificada; obviamente, autenticidade não é um conceito *fuzzy*, porque a peça ou é autêntica ou não. A situação muda quando se imagina se a peça é antiga. Na verdade, o conjunto de cerâmica indígena antiga é *fuzzy*, porque antiga é um conceito vago.

O objetivo deste capítulo é apresentar alguns conceitos fundamentais da teoria dos conjuntos *fuzzy* necessários ao desenvolvimento da tese.

2.2 Conjuntos *fuzzy*

Um subconjunto A , de X , é caracterizado por uma função, denominada função característica, que declara quais elementos, do universo X , são membros do conjunto e quais não são. O conjunto A , então, é determinado por sua função característica $\chi_A : X \rightarrow \{0, 1\}$, como segue:

$$\chi_A(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in A \\ 0 & \text{se } x \notin A. \end{cases}$$

Essa noção é generalizada se o contradomínio da função característica for o intervalo real $[0, 1]$ ao invés de estar restrito ao conjunto com dois elementos $\{0, 1\}$.

Definição 2.2.1 *Um subconjunto fuzzy A , do universo X , é caracterizado por uma função de pertinência $\mu_A : X \rightarrow [0, 1]$, onde $\mu_A(x)$ indica o grau de pertinência do elemento x em A ,*

$$A = \{(x, \mu_A(x)) \mid x \in X \text{ e } \mu_A : X \rightarrow [0, 1]\}.$$

Os graus de pertinência refletem a ordenação dos objetos. Segundo Kandel⁴⁶, o grau de pertinência $\mu_A(x)$, de um objeto x em A , pode ser interpretado como o grau de compatibilidade do atributo associado com A e o objeto x . Essa ordem é mais importante que os valores de pertinência em si mesmos²⁴.

Quanto mais um elemento pertence a A , mais próximo de 1 será seu grau de pertinência. O valor $\mu_A(x) = 1$ indica pertinência completa de x em A , enquanto $\mu_A(x) = 0$ indica não-pertinência.

Segundo Kaufman⁴⁸, ao invés de conjunto *fuzzy*, o termo subconjunto *fuzzy* deve ser usado, porque o conjunto universo é clássico. Entretanto, neste texto, será utilizado conjunto *fuzzy* por conveniência.

Algumas definições importantes são dadas a seguir:

Definição 2.2.2 O suporte de um conjunto fuzzy A é o conjunto clássico de X :

$$\text{supp}(A) = \{x \in X \mid \mu_A(x) > 0\}.$$

Definição 2.2.3 O núcleo (core) de um conjunto fuzzy A é o conjunto clássico de X :

$$\text{core}(A) = \{x \in X \mid \mu_A(x) = 1\}.$$

Definição 2.2.4 A altura de um conjunto fuzzy A é o maior grau de pertinência obtido por qualquer elemento no conjunto, ou seja:

$$\text{hgt}(A) = \sup_{x \in X} \mu_A(x).$$

Definição 2.2.5 A é dito normal se, e somente se, $\exists x \in X$, tal que:

$$\mu_A(x) = 1.$$

Essa definição implica que, num conjunto fuzzy normal A , $\text{hgt}(A) = 1$.

Normalização é a operação que converte um conjunto subnormal, não vazio, em sua versão normalizada, dividindo a função de pertinência original pela altura de A :

$$\text{Norm}[\mu_A(x)] = \frac{\mu_A(x)}{\text{hgt}(A)}. \quad (2.1)$$

Concentração é a operação por meio da qual a função de pertinência se torna mais concentrada ao redor dos pontos com altos graus de pertinência:

$$\text{Con}[\mu_A(x)] = (\mu_A)^p(x), \quad (2.2)$$

onde $p > 1$.

Definição 2.2.6 Para o conjunto vazio ϕ , tem-se $\mu_\phi(x) = 0$, $\forall x \in X$ e, para o conjunto universo, tem-se, $\forall x$, $\mu_X(x) = 1$.

Definição 2.2.7 Para qualquer conjunto *fuzzy* A , definido num universo finito X , a cardinalidade é definida por

$$|A| = \sum_{x \in X} \mu_A(x).$$

Quando X não é finito, $|A|$ nem sempre existe. Entretanto, se A tem suporte finito²⁴,

$$|A| = \sum_{x \in \text{supp}(X)} \mu_A(x).$$

As três operações básicas em conjuntos clássicos - complemento, intersecção e união - podem ser generalizadas para conjuntos *fuzzy* de várias maneiras. As operações padrão estão definidas a seguir:

Definição 2.2.8 O complementar $\bar{A}$, de um conjunto *fuzzy* A , com respeito ao universo X , é definido, para todo $x \in X$, por

$$\mu_{\bar{A}}(x) = 1 - \mu_A(x).$$

Definição 2.2.9 Dados dois conjuntos *fuzzy* A e B , a intersecção $A \cap B$ e a união $A \cup B$ são definidas, para todo $x \in X$, por

$$\mu_{A \cap B}(x) = \mu_A(x) \wedge \mu_B(x)$$

e

$$\mu_{A \cup B}(x) = \mu_A(x) \vee \mu_B(x),$$

onde $\wedge$ e $\vee$ denotam o operador mínimo e o operador máximo, respectivamente.

As t-normas e s-normas, descritas na seção (2.4.2) são generalizações da intersecção e união de conjuntos *fuzzy*, respectivamente.

2.3 Princípio de extensão para conjuntos *fuzzy*

Uma função clássica $f : X \rightarrow Y$ pode ser estendida para lidar com conjuntos *fuzzy*, definidos em X e Y , assumindo a forma $f : F(X) \rightarrow F(Y)$. Sua função inversa é dada por $f^{-1} : F(Y) \rightarrow F(X)$.

O princípio de extensão é utilizado para transformar conjuntos *fuzzy* através de funções clássicas.

Definição 2.3.1 Qualquer função $f : X \rightarrow Y$ produz duas funções: $f : F(X) \rightarrow F(Y)$ e $f^{-1} : F(Y) \rightarrow F(X)$, que são definidas por⁵⁰:

$$[f(A)](y) = \sup_{x|y=f(x)} A(x), \quad \forall A \in F(X)$$

e

$$[f^{-1}(B)](x) = B(f(x)), \quad \forall B \in F(Y).$$

O princípio de extensão, quando f é contínua, é ilustrado na Figura 2.1.

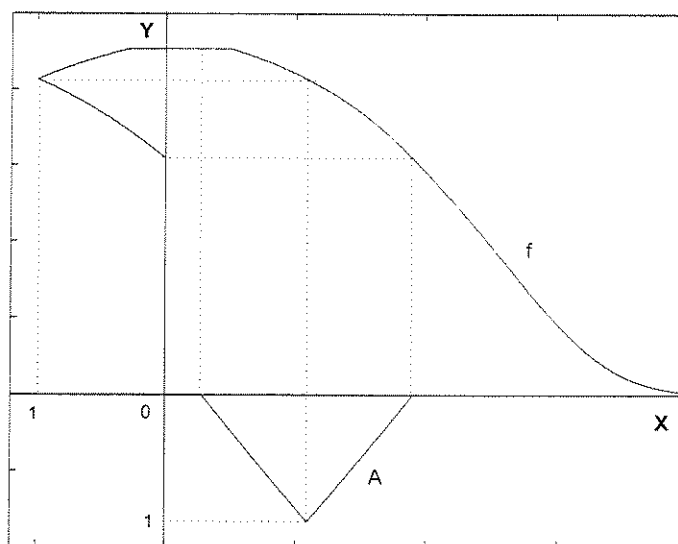


Fig. 2.1: Representação gráfica do princípio de extensão.

2.4 Lógica *fuzzy*

Lógica é o estudo de métodos e princípios de raciocínio em todas suas possíveis formas. A lógica clássica trabalha com proposições que são verdadeiras ou falsas. A lógica *fuzzy* pode ser vista como uma generalização da lógica multivaluada, que incorpora conjuntos *fuzzy* e relações *fuzzy*. Também proporciona uma ampla variedade de ferramentas para se trabalhar a incerteza e a imprecisão na representação do conhecimento, a inferência e a análise de decisão¹⁰². Sua importância está na habilidade de lidar com proposições que não apresentam limites claramente definidos como declarações lingüísticas que procuram expressar idéias com conteúdo subjetivo.

O raciocínio aproximado é, segundo Novak⁶³, um modelo matemático de raciocínio humano. Sua base é fornecida pela lógica *fuzzy*. Portanto, raciocínio aproximado pode ser entendido como o processo de inferir conclusões imprecisas de premissas imprecisas⁴⁷.

2.4.1 Variáveis lingüísticas

Um conjunto *fuzzy* permite representar conceitos vagos expressos em linguagem natural. A representação depende não apenas do conceito, mas também, do contexto no qual está inserido. Vários conjuntos *fuzzy* representando conceitos lingüísticos como *alto*, *médio* ou *baixo* são freqüentemente empregados para definir o estado de uma variável. Tal variável é denominada variável lingüística ou variável *fuzzy*.

Esses conjuntos são definidos por funções de pertinência que podem ter várias formas: triangular, trapezoidal, gaussiana, em forma de sino, entre outras. A forma apropriada é determinada no contexto de uma aplicação em particular. Entretanto, muitas aplicações não são muito sensíveis à variação na forma⁵⁰.

Os rótulos de conjuntos *fuzzy* que descrevem uma variável lingüística são denominados termos

primários como *baixo*, *médio*, *moderado*, entre outros. A estes termos primários podem ser aplicados modificadores lingüísticos como *muito*, *pouco*, *mais ou menos*, entre outros. Os termos primários também podem ser relacionados por meio da negação *não*, ou através dos conectivos *e* e *ou*.

A importância de se utilizar as variáveis *fuzzy* está no fato de facilitarem a transição gradual entre estados e, conseqüentemente, possuírem uma capacidade natural para expressar e lidar com observações e medidas incertas. Além disso, convertem informações qualitativas em formas que podem ser implementadas computacionalmente.

2.4.2 Relações fuzzy

Uma proposição da forma “Se x é A e y é B , então z é C ou z é D .” pode ser modelada como conjuntos *fuzzy*. Para tal, é necessário modelar os conectivos *ou* e *e*, bem como a condição *se...então...*. Há muitas maneiras de modelar tais conectivos, pois eles podem variar dependendo da área de aplicação. Para modelar o conectivo *e*, há uma classe de conectivos denominada *t-norma* e para modelar o conectivo *ou*, existem as *s-normas*, também conhecidas por *t-conormas*.

Definição 2.4.1 Uma operação binária $t: [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ é uma *t-norma* se satisfaz as seguintes condições:

1. *Comutatividade*: $xy = yx$
2. *Associatividade*: $xt(ytz) = (xty)tz$
3. *Monotonicidade*: Se $x \leq y$ e $w \leq z$ então $xw \leq yz$.
4. *Condições de Fronteira*: $0x = 0$ e $1x = x$.

Definição 2.4.2 Uma operação binária $s: [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ é uma *s-norma* se satisfaz as seguintes condições:

1. *Comutatividade*: $xy = yx$
2. *Associatividade*: $xs(ysz) = (xsy)sz$
3. *Monotonicidade*: Se $x \leq y$ e $w \leq z$ então $xw \leq yz$.
4. *Condições de Fronteira*: $0x = x$ e $1x = 1$.

A proposição “Se x é A , então y é B ” descreve uma relação entre as variáveis x e y . Uma relação clássica entre conjuntos clássicos A e B pode ser expressa por

$$R = \{(x, y) \mid (x, y) \in A \times B\}.$$

onde $A \times B$ representa o produto cartesiano entre A e B .

Na teoria dos conjuntos *fuzzy*, tem-se:

Definição 2.4.3 Uma relação fuzzy R , em $A \times B$, é um conjunto fuzzy caracterizado por uma função de pertinência μ_R , que associa a cada par ordenado (x, y) um grau de pertinência em R .

$$R = \{((x, y), \mu_R(x, y)) \mid (x, y) \in A \times B, \mu_R(x, y) \in [0, 1]\}.$$

Generalizando, se $\mathbf{X}$ é o produto cartesiano de n universos de discurso, $X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n$, então, uma relação fuzzy R em $\mathbf{X}$ é um subconjunto fuzzy de $\mathbf{X}$, caracterizado por uma função de pertinência $\mu_R(x_1, \dots, x_n)$, com $x_i \in X_i, i = 1, \dots, n$.

Definição 2.4.4 O produto cartesiano R dos subconjuntos fuzzy $A_1, A_2, \dots, A_n$ de $X_1, X_2, \dots, X_n$ é a relação fuzzy cuja função de pertinência é

$$\mu_R(x_1, x_2, \dots, x_n) = \min[\mu_{A_1}(x_1), \mu_{A_2}(x_2), \dots, \mu_{A_n}(x_n)].$$

2.4.3 Regras fuzzy

Proposições são sentenças expressas em alguma linguagem que contém um sujeito e um predicado. A diferença fundamental entre proposições clássicas e proposições fuzzy é que, enquanto uma proposição clássica é verdadeira ou falsa, numa proposição fuzzy, a verdade ou falsidade é uma questão de grau.

Uma proposição fuzzy básica pode ser expressa na forma canônica

$$p: X \text{ é } A,$$

onde X é o sujeito que pode ser interpretado como uma variável lingüística e A é um conjunto fuzzy que representa um predicado fuzzy, ou seja, o estado da variável.

Uma proposição composta é construída a partir de conjunções

$$p: X_1 \text{ é } A_1 \text{ e } X_2 \text{ é } A_2 \text{ e } \dots \text{ e } X_n \text{ é } A_n,$$

ou disjunções

$$q: X_1 \text{ é } A_1 \text{ ou } X_2 \text{ é } A_2 \text{ ou } \dots \text{ ou } X_n \text{ é } A_n,$$

onde $A_1, A_2, \dots, A_n$ são conjuntos fuzzy nos universos $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n$ e $X_1, X_2, \dots, X_n$ são variáveis. Estas variáveis induzem relações fuzzy P e Q sobre $\mathbf{X}_1 \times \mathbf{X}_2 \times \dots \times \mathbf{X}_n$, ou seja:

$$\mu_P(x_1, \dots, x_n) = T_{i=1}^n [\mu_{A_i}(x_i)],$$

$$\mu_Q(x_1, \dots, x_n) = S_{i=1}^n [\mu_{A_i}(x_i)],$$

onde T é uma t-norma e S é uma s-norma vistas como operadores de conjunção e disjunção, respectivamente. Então, as proposições p e q podem ser expressas como⁷⁰:

$$p: (X_1, X_2, \dots, X_n) \text{ é } P,$$

$$q: (X_1, X_2, \dots, X_n) \text{ é } Q.$$

Uma proposição condicional é uma regra do tipo “Se (antecedente), então (conseqüente)”, onde o antecedente e o conseqüente são proposições fuzzy. Por exemplo:

$$p: \text{Se } X_1 \text{ é } A_1 \text{ e } \dots \text{ e } X_n \text{ é } A_n, \text{ então } Y_1 \text{ é } B_1 \text{ e } \dots \text{ e } Y_m \text{ é } B_m,$$

$$q: \text{Se } X_1 \text{ é } A_1 \text{ ou } \dots \text{ ou } X_n \text{ é } A_n, \text{ então } Y_1 \text{ é } B_1 \text{ ou } \dots \text{ ou } Y_m \text{ é } B_m,$$

onde $A_1, A_2, \dots, A_n$ são conjuntos fuzzy em $X_1, X_2, \dots, X_n$ e $B_1, B_2, \dots, B_n$ são conjuntos fuzzy em $Y_1, Y_2, \dots, Y_m$ e $X_1, X_2, \dots, X_n$ e $Y_1, Y_2, \dots, Y_m$ são variáveis.

As regras p e q induzem relações P e Q em $X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n \times Y_1 \times Y_2 \times \dots \times Y_m$, ou seja:

$$P(x_1, \dots, x_n, y_1, \dots, y_m) = f(P_a(x_1, \dots, x_n), P_c(y_1, \dots, y_m)),$$

$$Q(x_1, \dots, x_n, y_1, \dots, y_m) = f(Q_a(x_1, \dots, x_n), Q_c(y_1, \dots, y_m)),$$

onde f pode ser uma implicação, conjunção (t-normas) ou disjunção (s-normas) fuzzy e P_a, Q_a e P_c, Q_c são as relações induzidas pelos antecedentes e conseqüentes das regras p e q . Portanto, as regras podem ser expressas como as proposições⁷⁰:

$$p: (X_1, X_2, \dots, X_n, Y_1, Y_2, \dots, Y_m) \text{ é } P,$$

$$q: (X_1, X_2, \dots, X_n, Y_1, Y_2, \dots, Y_m) \text{ é } Q.$$

A Figura 2.2 apresenta uma representação gráfica da regra “Se X é A , então Y é B ”.

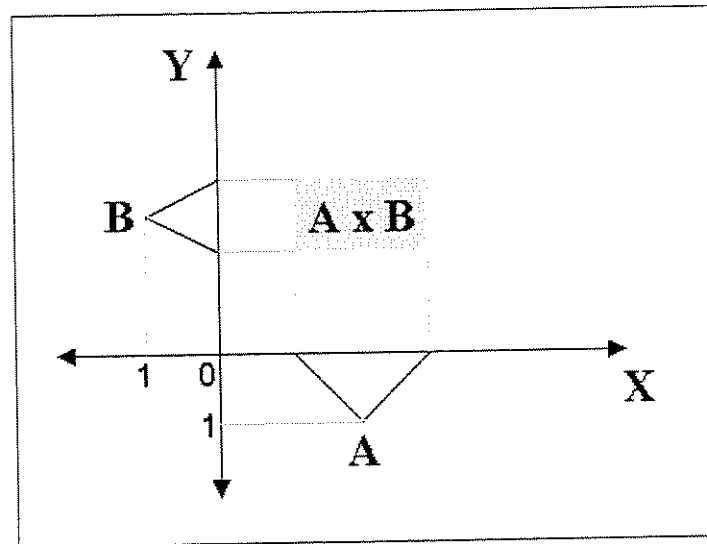


Fig. 2.2: Representação gráfica da proposição p : Se X é A , então Y é B .

Uma regra pode, também, ser ponderada, ou seja, ter a forma: “Se (antecedente), então (conseqüente) [peso]”, onde *peso* é um número real, no intervalo $[0,1]$, que descreve a confiança da regra³⁴. O peso é aplicado no antecedente da regra. Um peso igual a 0 indica que a regra não é importante e, portanto, pode ser desprezada, enquanto um peso igual a 1 não modifica sua importância e não afeta o processo de implicação. Graus intermediários de importância podem ser dados ajustando os valores dos pesos no intervalo unitário.

A relação fuzzy é calculada incluindo-se o produto da relação induzida pelo antecedente pelo peso, isto é:

$$P(x_1, \dots, x_n, y_1, \dots, y_m) = f(P_a(x_1, \dots, x_n) * \text{peso}, P_c(y_1, \dots, y_m)).$$

Uma regra define uma partição no espaço do produto cartesiano $\mathbf{X} \times \mathbf{Y}$. Cada partição é descrita por uma relação fuzzy R_i entre os subconjuntos fuzzy A_i e B_i que representam a dependência funcional $f : \mathbf{X} \rightarrow \mathbf{Y}$. O conjunto de regras, $\sum_{i=1}^n (A_i \times B_i)$, pode ser interpretado como uma relação fuzzy que é uma agregação das relações individuais.

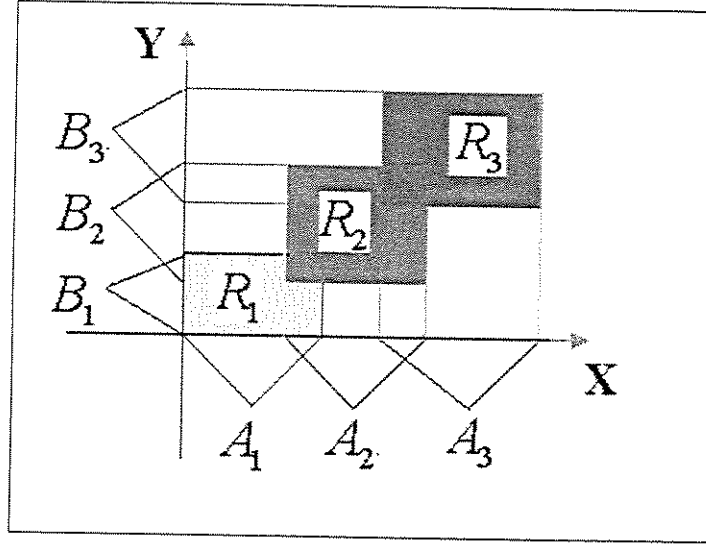


Fig. 2.3: Representação gráfica das proposições: R_1 : Se X é A_1 , então Y é B_1 ; R_2 : Se X é A_2 , então Y é B_2 ; R_3 : Se X é A_3 , então Y é B_3 , onde $R = \sum_{i=1}^3 (A_i \times B_i)$.

Definição 2.4.5 Agregação é uma operação de ordem n , $Ag : [0, 1]^n \rightarrow [0, 1]$, satisfazendo:

- $Ag(0, 0, \dots, 0) = 0$;
- $Ag(1, 1, \dots, 1) = 1$;
- $Ag(x_1, x_2, \dots, x_n) \geq Ag(y_1, y_2, \dots, y_n)$ se $x_i \geq y_i, \forall i$.

Portanto, t-normas e s-normas são operadores de agregação.

As regras do tipo *se...então...* podem ser modeladas por meio de conjunções, disjunções ou implicações fuzzy:

1. Conjunção fuzzy: é uma função $f_t : [0, 1]^2 \rightarrow [0, 1]$, definida por:

$$f_t(\mu_A(x), \mu_B(y)) = \mu_A(x) t \mu_B(y), \quad \forall (x, y) \in \mathbf{X} \times \mathbf{Y}.$$

Os operadores de Mamdani

$$f_M(\mu_A(x), \mu_B(y)) = \mu_A(x) \wedge \mu_B(y)$$

e Larsen

$$f_L(\mu_A(x), \mu_B(y)) = \mu_A(x) \cdot \mu_B(y)$$

são exemplos de conjunções fuzzy.

2. Disjunção *fuzzy*: é uma função $f_s : [0, 1]^2 \rightarrow [0, 1]$, definida por:

$$f_s(\mu_A(x), \mu_B(y)) = \mu_A(x) s \mu_B(y), \quad \forall (x, y) \in \mathbf{X} \times \mathbf{Y}.$$

3. Implicação *fuzzy*: é uma função $f_i : [0, 1]^2 \rightarrow [0, 1]$, que obedece as seguintes condições:

- Monotônica no segundo argumento:

$$\mu_B(y_1) \leq \mu_B(y_2) \rightarrow f_i(\mu_A(x), \mu_B(y_1)) \leq f_i(\mu_A(x), \mu_B(y_2))$$

- Dominância da falsidade: $f_i(0, \mu_B(y)) = 1$
- Neutralidade da verdade: $f_i(1, \mu_B(y)) = \mu_B(y)$.

Os operadores de Lukasiewicz

$$f_l(\mu_A(x), \mu_B(y)) = \min[1, 1 - \mu_A(x) + \mu_B(y)]$$

e de Kleene

$$f_k(\mu_A(x), \mu_B(y)) = \max[1 - \mu_A(x), \mu_B(y)]$$

são exemplos de implicações *fuzzy*.

Apesar de sua representação como conjunção ou implicação, uma regra *fuzzy* é matematicamente descrita por uma relação *fuzzy* entre os conjuntos que descrevem o antecedente e o conseqüente.

2.4.4 Inferência e raciocínio aproximado

Pressupondo que R é uma relação *fuzzy* em $\mathbf{X} \times \mathbf{Y}$ e A' e B' são conjuntos *fuzzy* em $\mathbf{X}$ e $\mathbf{Y}$, respectivamente, então, se R e A' são dados, obtém-se B' da equação

$$\mu_{B'}(y) = \sup_{x \in \mathbf{X}} \min[\mu_{A'}(x), \mu_R(x, y)], \quad \forall y \in \mathbf{Y}. \quad (2.3)$$

Uma proposição *fuzzy* da forma “p: Se X é A , então Y é B .” pode ser interpretada como uma relação *fuzzy*

$$\mu_R(x, y) = f[\mu_A(x), \mu_B(y)] \quad (2.4)$$

onde f denota uma implicação ou conjunção *fuzzy*.

Seja outra proposição q da forma “q: X é A' ”. Considerando a proposição p como uma regra e a proposição q como um fato, temos o seguinte esquema:

Regra:	Se X é A , então Y é B .
Fato:	X é A' .

Conclusão: Y é B' .

Esse procedimento é denominado *modus ponens* generalizado. Nesse esquema, B' é calculado por (2.3) e R é determinado por (2.4). Quando os conjuntos são clássicos e $A'=A$ e $B'=B$ esse esquema torna-se o *modus ponens* clássico.

Em regras com múltiplos antecedentes, a inferência inclui operações de conjunção (com o conectivo *e*) ou disjunção (com o conectivo *ou*) antes da conclusão de B' . Em geral, o mecanismo de inferência é aplicado em várias regras, gerando muitas conclusões B'_i . A conclusão final do sistema é a disjunção de todos B'_i .

O processo de inferência baseado no *modus ponens* generalizado não é único. Os mais divulgados são o Método de Mamdani e o Método de Sugeno (Takagi-Sugeno-Kang).

Método de Mamdani

No método de Mamdani, a relação associada com uma regra particular é obtida via uma conjunção do antecedente e conseqüente da regra e, numa coleção de regras, a agregação é realizada via união das relações individuais.

Seja o seguinte raciocínio *fuzzy*, com n regras combinadas com o conectivo *e*:

Regra 1:	Se x_1 é A_{11} , ..., x_k é A_{1k} , então z_1 é C_1
Regra 2:	Se x_1 é A_{21} , ..., x_k é A_{2k} , então z_2 é C_2
...	...
Regra n :	Se x_1 é A_{n1} , ..., x_k é A_{nk} , então z_n é C_n
Fato	x_1 é A'_1 , ..., x_k é A'_k
Conclusão:	z é C' .

onde A_{ik} e C_i são subconjuntos *fuzzy* nos universos de discurso X_k e Z , e k é o número de conjuntos *fuzzy* no antecedente.

Seguem-se os seguintes passos para determinar C' :

1. Calcula-se o grau de ativação da regra m_i , entre o fato dado e o antecedente de cada regra i , isto é, $m_{A_{ij}} = \sup_{x_j} \min[\mu_{A'_j}(x_j), \mu_{A_{ij}}(x_j)]$, daí:

$$m_i = \min_j [m_{A_{ij}}]$$

Se a regra for ponderada, o peso w_i deve ser incluído no grau de ativação da regra, ou seja:

$$m_i = \min_j [w_i m_{A_{ij}}].$$

2. Calcula-se cada conjunto C'_i truncando o conjunto C_i pelo valor m_i , que expressa o grau com o qual o antecedente é compatível com o fato dado,

$$\mu_{C'_i}(z) = \min[m_i, \mu_{C_i}(z)].$$

3. Calcula-se C' tomando a união dos conjuntos truncados $C_i, i = 1, \dots, n$.

$$C' = \bigcup_{i=1}^n C'_i$$

$$\mu_{C'}(z) = \max_{1 \leq i \leq n} \mu_{C'_i}(z).$$

Uma ilustração do método de Mamdani para três regras é dado na Figura 2.4, onde as entradas x_0 e y_0 são números reais.

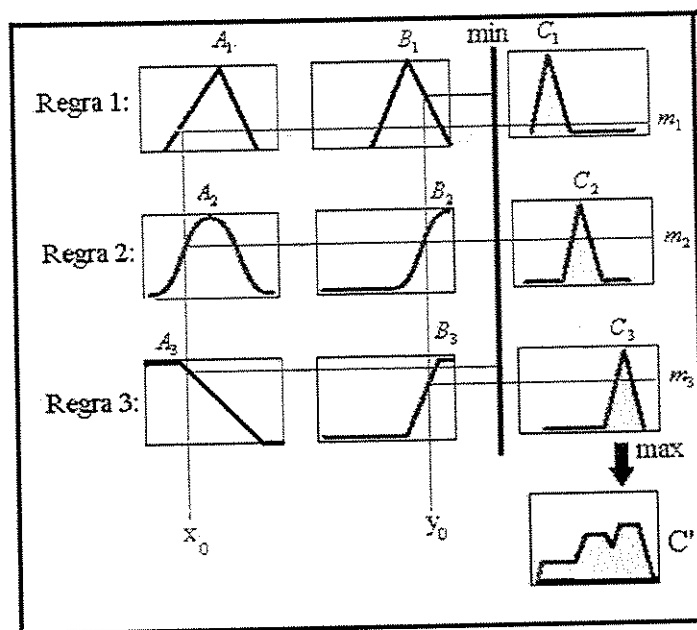


Fig. 2.4: Ilustração do Método de Mamdani.

Neste caso, o grau de ativação de cada regra é

$$m_i = \min(\mu_{A_i}(x_0), \mu_{B_i}(y_0)).$$

O resultado do método de Mamdani é um conjunto fuzzy C' . Para se obter um número real que represente o conjunto é necessário utilizar algum método de decodificação.

Método de Takagi-Sugeno-Kang

É similar ao método de Mamdani em muitos aspectos. A principal diferença entre a inferência fuzzy do tipo Mamdani e do tipo Sugeno é que, neste último, o conseqüente de cada regra é uma função das variáveis de entrada e a saída do método é um número real.

Um modelo fuzzy, proposto por Takagi e Sugeno, é descrito por regras fuzzy do tipo *se...então...*, cujos conseqüentes são representados por funções lineares⁹⁴. Este modelo é da seguinte forma:

Regra (i): Se x_1 é A_{i1} , ..., x_k é A_{ik} então $z_i = c_{i0} + c_{i1}x_1 + \dots + c_{ik}x_k$,

onde $i = 1, \dots, n$, n é o número de regras *fuzzy*, c_{ij} , com $j = 0, \dots, k$, são os parâmetros do conseqüente e A_{ij} são subconjuntos *fuzzy*.

Dada uma entrada $(x_1, x_2, \dots, x_n)$, o resultado final deste método é a média ponderada das saídas de cada regra, isto é:

$$z = \frac{\sum_{i=1}^n m_i z_i}{\sum_{i=1}^n m_i} = \frac{\sum_{i=1}^n m_i (c_{i0} + c_{i1}x_1 + \dots + c_{ik}x_k)}{\sum_{i=1}^n m_i} \quad (2.5)$$

onde m_i é o grau de ativação da i -ésima regra

$$m_i = \min(\mu_{A_{ij}}(x_j)).$$

As funções lineares nos conseqüentes das regras podem ser substituídas por funções não-lineares⁹⁹. Nesse caso, as regras são do tipo:

Regra (i): Se x_1 é A_{i1} , ..., x_k é A_{ik} então $z_i = f_i(x_1, \dots, x_k)$,

nas quais as saídas são combinadas da mesma forma que no caso linear, via expressão (2.5).

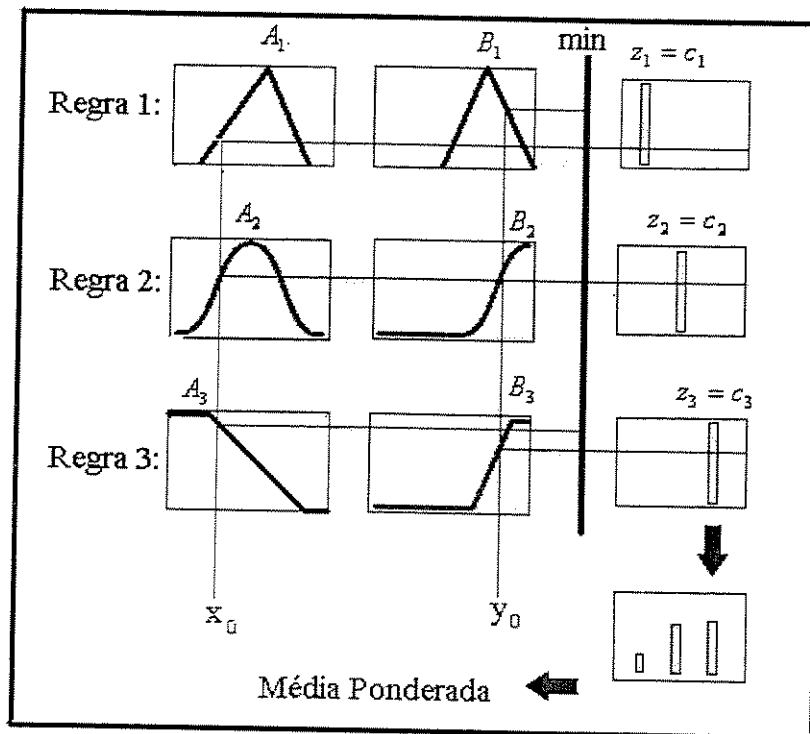


Fig. 2.5: Ilustração do Método de Takagi-Sugeno-Kang.

Um modelo *fuzzy*, de raciocínio simplificado, pode ser derivado como um caso especial do método de Sugeno, onde $b_{ij} = 0$ para $i = 1, \dots, n$ e $j = 0, \dots, k$, isto é, o conseqüente das regras é uma constante:

Regra (i): Se x_1 é A_{i1} , ..., x_k é A_{ik} então $z_i = c_{i0}$.

Esse método é dito de ordem zero. A Figura 2.5 ilustra o método de Takagi-Sugeno-Kang de ordem zero, a partir das entradas reais x_0 e y_0 .

Uma das vantagens do método de Sugeno, em relação ao método de Mamdani, é ser mais barato computacionalmente.

Métodos de decodificação

Também chamados métodos de *defuzzificação*, selecionam um número real que seja representativo do conjunto *fuzzy*. Vários métodos têm sido propostos: centro de gravidade, centro da soma, método dos máximos, método das alturas, entre outros.

O Método do Centro de Gravidade (ou Centróide ou Centro de Área) é amplamente utilizado em controladores *fuzzy*⁵⁹. O centro de gravidade do conjunto C' é adotado como o valor representativo do conjunto, daí

$$z_0 = \frac{\int_R z \mu_{C'}(z) dz}{\int_R \mu_{C'}(z) dz}.$$

Esse método é completamente natural do ponto de vista do senso comum. Entretanto, a computação requerida é um tanto complexa¹³.

Utilizando-se o método da Média do Máximo, o ponto representativo do conjunto é obtido como uma média dos elementos que têm grau máximo em C' , isto é:

$$z_0 = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k z_j,$$

onde z_j é um elemento com grau máximo em C' e k é o número de tais elementos. Esse método privilegia a regra com maior grau de ativação.

O método das alturas obtém z_0 como uma média ponderada dos pontos z_i , representativos de C_i , pelas alturas de C'_i , ou seja:

$$z_0 = \frac{\sum_{i=1}^k m_i \text{hgt}(C'_i)}{\sum_{i=1}^k \text{hgt}(C'_i)},$$

onde k é o número de regras ativadas. Esse método pode ser considerado como um caso especial do método de Sugeno, no qual a saída de um controlador *fuzzy* é uma função ou um número real, ao invés de um conjunto *fuzzy*⁵⁹. Embora perca um pouco de informação, esse método é simples e barato computacionalmente.

Mizumoto⁵⁹ propõe outros procedimentos de decodificação e os compara utilizando simulações numéricas. Segundo ele, o método das alturas fornece melhor resultado em controle *fuzzy* que o método do centro de gravidade.

2.5 Sistemas baseados em regras *fuzzy*

Os sistemas baseados em regras *fuzzy* (SBRF), por sua natureza multi-disciplinar, têm várias denominações, como: sistema de inferência *fuzzy*, sistema especialista *fuzzy*, modelo *fuzzy*, controlador lógico *fuzzy* ou simplesmente sistema *fuzzy*⁴². Uma vantagem dos sistemas *fuzzy* é que têm habilidade para explicitar lingüisticamente relações que ou são muito complexas ou não são suficientemente bem entendidas para serem descritas por modelos matemáticos precisos⁹¹.

Sua estrutura básica consiste de quatro componentes principais: um processador de entrada, uma base de conhecimento, uma máquina de inferência e um processador de saída, como está representado na Figura 2.6.

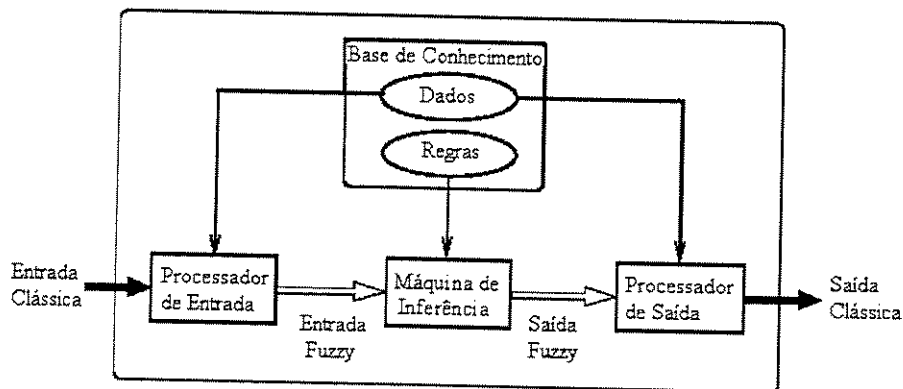


Fig. 2.6: Estrutura básica de um sistema baseado em regras *fuzzy*.

Processador de entrada

Após identificar as variáveis relevantes de entrada e saída do sistema e o intervalo dos valores de cada variável, são atribuídos termos lingüísticos que descrevem seu estado. Estes termos são traduzidos por uma função de pertinência a um subconjunto *fuzzy*, num domínio apropriado. Essa fase é chamada codificação ou *fuzzificação*.

Vários métodos para a construção de funções de pertinência têm sido descritos na literatura. Tais funções podem ser geradas de duas maneiras: com o auxílio de um especialista ou pela aquisição automática do conhecimento utilizando os dados disponíveis.

Klir e Yuan⁵⁰ apresentam dois métodos baseados na teoria matemática de ajuste de curvas: o método de interpolação de Lagrange e o método de mínimos quadrados. Civanlar e Trussell¹⁸ determinam as funções de pertinência para conjuntos *fuzzy* a partir das funções densidade de probabilidade de uma característica definida de seus elementos no universo de discurso. Técnicas especiais usando redes neurais ou algoritmos genéticos são utilizadas para a geração de funções de pertinência. Tais sistemas são dotados de uma capacidade de aprendizagem, a partir dos conjuntos de dados de entrada, com a qual identificam a posição e formato das funções de pertinência⁸⁵.

Base de conhecimento

A base de conhecimento contém um conjunto de regras *fuzzy*, conhecido como base de regras e um conjunto de funções de pertinência, conhecido como base de dados.

A base de regras é composta por uma coleção de proposições do tipo *se...então....*. Pode ser construída com o auxílio de um especialista, que procura estabelecer relações significativas entre as variáveis de entrada e de saída do sistema. Diferentes especialistas podem proporcionar diferentes caracterizações para a mesma variável. Atualmente, técnicas de aprendizado têm sido desenvolvidas para construir regras que utilizam banco de dados.

Máquina de inferência

Definir uma regra de inferência num sistema *fuzzy* é, na verdade, estabelecer o processo de dedução, a essência do raciocínio aproximado⁴⁷.

De acordo com a concepção de uma regra *fuzzy* (conjunção ou implicação) e com a definição dos operadores de união e intersecção, existem diversos métodos de inferência, dentre os quais, deve ser escolhido aquele que, em algum sentido, melhor se adapta ao sistema que se está modelando. O método mais utilizado é o método de Mamdani.

Processador de saída

Na maioria das aplicações práticas de sistemas *fuzzy*, a resposta deve ser um valor real ao invés de um conjunto *fuzzy*. Logo, é necessário um processo de tradução do conjunto *fuzzy* resultante do método de inferência para um número real. Para tal, é utilizado um método de decodificação.

2.6 Probabilidade e possibilidade

Modelar problemas do mundo real envolve processar incertezas de dois tipos distintos: incertezas provenientes da falta do conhecimento relacionado a conceitos bem definidos e a incerteza resultante da vagueza inerente aos próprios conceitos. A incerteza do primeiro tipo é modelada com base na teoria da probabilidade e a do segundo, com base na teoria dos conjuntos *fuzzy*. Entretanto, há algumas situações nas quais os dois tipos estão presentes⁵. Isso acarreta a necessidade de teorias de probabilidade e possibilidade de eventos *fuzzy*.

O conceito de medida *fuzzy* é importante nesse contexto. Uma medida *fuzzy* representa a incerteza com que se afirma que dado elemento pertence a um conjunto clássico.

Definição 2.6.1 *Seja Ω um conjunto não vazio e $P(\Omega)$ o conjunto das partes de Ω . Uma medida fuzzy é uma função*

$$\varphi : P(\Omega) \rightarrow [0, 1]$$

que satisfaz as seguintes condições:

1. $\varphi(\emptyset) = 0$ e $\varphi(\Omega) = 1$ (condições de contorno);
2. $\forall A, B \in P(\Omega)$, se $A \subseteq B$ então $\varphi(A) \leq \varphi(B)$. (monotonicidade)

Medidas de probabilidade e possibilidade são medidas *fuzzy*.

2.6.1 Probabilidade de eventos *fuzzy*

Seja Ω o espaço amostral, isto é, o conjunto clássico de todos os resultados possíveis de um experimento e $\mathbf{A}$ uma família de subconjuntos de Ω , ou seja, $\mathbf{A}$ é o conjunto de eventos. Diz-se que $\mathbf{A}$ é um σ -campo se

1. $\Omega \in \mathbf{A}$;
2. se $A \in \mathbf{A}$, então, seu complementar, $\bar{A} \in \mathbf{A}$;
3. se $A_i \in \mathbf{A}$, então $\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i \in \mathbf{A}$.

Quando $\Omega = \mathbb{R}$, o σ -campo gerado pela coleção de todos os subconjuntos abertos de $\mathbb{R}$ é chamado σ -campo de Borel de $\mathbb{R}$.

Definição 2.6.2 Uma medida de probabilidade P é uma função real que determina, para todo A em Ω , uma probabilidade $P(A)$, tal que:

1. $P(A) \geq 0$, $\forall A \in \Omega$;
2. $P(\Omega) = 1$;
3. $P(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$, onde A_i é uma coleção de eventos disjuntos.

As noções de evento e sua probabilidade constituem os conceitos básicos da teoria da probabilidade. Zadeh¹⁰¹ apresenta uma extensão da teoria da probabilidade, na qual conceitos *fuzzy* estão inseridos.

Na teoria clássica de probabilidade, dada uma variável aleatória X , se X for contínua e $f(x)$ for a função densidade de probabilidade de X , então a função de distribuição acumulada $P(x)$ é dada por:

$$P\{X < x\} = P(x) = \int_{-\infty}^x f(x')dx',$$

para $x' \in (-\infty, \infty)$. Então, com $dP(x) \equiv f(x)dx$, $P(x)$ pode ser escrita como

$$P(x) = \int_{-\infty}^x dP(x')$$

e

$$\lim_{x \rightarrow \infty} P(x) \equiv \int_{-\infty}^{\infty} dP(x) = 1.$$

Considere-se uma proposição do tipo $Prob(X \text{ é } A)$, na qual A é um conjunto *fuzzy* definido em $X \subset \mathbb{R}$. Porque X é equipado com alguma função densidade de probabilidade, a probabilidade desse evento *fuzzy* é definida como:

$$P(A) = \int_{-\infty}^{\infty} \mu_A(x) dP. \quad (2.6)$$

Note-se que essa é uma generalização do caso clássico, pois se A for um evento no sentido clássico, então:

$$P(A) = \int_{-\infty}^{\infty} \chi_A(x) dP.$$

A equação (2.6) é a definição de Zadeh de um evento *fuzzy* A num espaço uni-dimensional.

Agora, seja X o espaço euclidiano $\mathbb{R}^n$, $\mathbf{B}$ um campo de Borel e P a medida de probabilidade em $\mathbb{R}^n$. Um ponto em $\mathbb{R}^n$ será denotado por x . Então, um evento *fuzzy* em $\mathbb{R}^n$ é um conjunto *fuzzy* A em $\mathbb{R}^n$, cuja função de pertinência $\mu(A) : \mathbb{R}^n \rightarrow [0, 1]$ é Borel mensurável.

A probabilidade de um evento *fuzzy* A é definida pela integral de Lebesgue-Stieltjes:

$$P(A) = \int_{\mathbb{R}^n} \mu_A(x) dP.$$

A existência da integral de Lebesgue-Stieltjes é assegurada pela hipótese de que $\mu(A)$ é Borel mensurável.

2.6.2 Possibilidade

Dizer que uma variável X em $\mathbf{X}$ poderia estar num subconjunto clássico A de $\mathbf{X}$ é equivalente, em termos de possibilidade, a

$$\Pi(X = x) = \pi_X(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in A \\ 0 & \text{se } x \notin A. \end{cases}$$

A extensão dessa representação para um conjunto *fuzzy* é

$$\Pi(X = x) = \pi_X(x) = \mu_A(x),$$

quando A é normal.

Uma proposição *fuzzy* da forma “ $p : X \text{ é } A$ ”, onde X é uma variável que toma valores num universo de discurso $\mathbf{X}$ e A é um subconjunto *fuzzy* de $\mathbf{X}$, induz a distribuição de possibilidade Π_X , que é igual a A , isto é:

$$\Pi_X = A.$$

Então, em essência, a distribuição de possibilidade de X é um conjunto *fuzzy*, que serve para definir a possibilidade com que X pode assumir algum valor específico em $\mathbf{X}$, ou seja, se $x \in \mathbf{X}$ e $\mu_A : \mathbf{X} \rightarrow [0, 1]$ é a função de pertinência de A , então a possibilidade de que $X = x$, dada a proposição “ $X \text{ é } A$ ”, é¹⁰³

$$\pi\{X = x | X \text{ é } A\} = \mu_A(x), \quad x \in \mathbf{X}.$$

O conjunto A é visto como o conjunto de mais ou menos possíveis valores para X .

Dada uma distribuição de possibilidade Π_X , a possibilidade de x pertencer a um conjunto clássico B é definida como:

$$\pi(X \in B) = \sup_{x \in B} \pi_X(x).$$

Isso é consistente com a noção intuitiva de que a possibilidade de ocorrência de qualquer um entre vários eventos ($\exists x \in B, X = x$) corresponde à possibilidade de ocorrência daquele que é mais possível²³.

A medida de possibilidade é uma medida *fuzzy* e pode ser definida como:

Definição 2.6.3 Uma medida de possibilidade Π , sobre Ω , é uma função de $\mathbf{P}(\Omega)$ em $[0, 1]$, tal que:

1. $\Pi(\phi) = 0$;
2. $\Pi(\Omega) = 1$;
3. $\Pi(\bigcup_i A_i) = \sup_i \Pi(A_i)$ para qualquer família $\{A_i\}$ de subconjuntos de Ω .

onde $\mathbf{P}(\Omega)$ é o conjunto das partes de Ω .

2.6.3 Possibilidade versus probabilidade

Intuitivamente, possibilidade relata a percepção do grau de facilidade de realização ou obtenção de algo, enquanto probabilidade está associada à frequência com que algo ocorre. Então, o que é possível pode não ser provável e o que é improvável não é, necessariamente, impossível.

O conceito de possibilidade é não-estatístico, pois não envolve, de maneira alguma, a noção de experimentação repetida.

Quando informações sobre um fenômeno são dadas em termos probabilísticos e possibilísticos, as duas descrições devem ser, de alguma forma, consistentes⁵⁰, isto é, dada uma medida de probabilidade P e uma medida de possibilidade Π , definidas em $\mathbf{P}(\Omega)$, as duas medidas devem satisfazer alguma condição de consistência.

Segundo Dubois e Prade²⁴, o grau de possibilidade de um evento é maior ou igual a seu grau de probabilidade, ou seja,

$$P(A) \leq \Pi(A), \quad \forall A \subset \Omega,$$

onde P é a medida de probabilidade associada a p ,

$$P(A) = \sum_{x \in A} p(x)$$

e Π é a medida de possibilidade associada a π ,

$$\Pi(A) = \sup_{x \in A} [\pi(x)].$$

Obedecer o princípio de consistência acima é essencial para qualquer transformação de probabilidade/possibilidade. Segundo Klir⁵⁰, essas transformações são úteis em problemas práticos como: construção de função de pertinência de um conjunto *fuzzy* a partir de dados estatísticos; construção de uma medida de probabilidade a partir de uma medida de possibilidade dada, no contexto de tomada de decisão ou modelagem de sistemas; combinar informações possibilísticas e probabilísticas em sistemas especialistas ou transformar probabilidades em possibilidades para reduzir a complexidade computacional.

Transformações probabilidade/possibilidade

Sejam $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, $p_i = p(x_i)$ e $\pi_i = \pi(x_i)$, com $i = 1, \dots, n$ e, ainda,

$$\pi_1 = 1 \quad \text{e} \quad \sum_{i=1}^n p_i = 1$$

sejam normalizações de possibilidade e probabilidade, respectivamente. Suponha-se que os elementos de X estão ordenados de tal forma que as distribuições de possibilidade

$$\Pi = \langle \pi_1, \pi_2, \dots, \pi_n \rangle$$

e distribuições de probabilidade

$$P = \langle p_1, p_2, \dots, p_n \rangle$$

sejam sempre seqüências não crescentes. Então, as transformações mais simples, $P \leftrightarrow \Pi$, são baseadas na razão escalar $\pi_i = p_i \alpha$, $\forall i$, onde α é uma constante positiva e são expressas pelas equações:

$$\pi_i = \frac{p_i}{p_1}, \quad (2.7)$$

$$p_i = \frac{\pi_i}{\sum_{i=1}^n \pi_i}. \quad (2.8)$$

Além desse, diversos tipos de transformações têm sido sugeridos na literatura^{18,25,50,90}.

2.6.4 Valor esperado

Valor esperado clássico

Definição 2.6.4 *Seja $X : \Omega \rightarrow (-\infty, \infty)$ uma variável aleatória contínua em Ω com medida de probabilidade P . O valor esperado ou esperança de X é definido como:*

$$E(X) = \int_{\Omega} X dP = \int_{-\infty}^{\infty} P[X > x] dx \quad (2.9)$$

onde $[X > x] = \{\omega \in \Omega : X(\omega) > x\}$.

Se $f(x)$ é a função densidade de probabilidade da variável aleatória X , então: $dP = f(x)dx$ e

$$E(X) = \int_0^{\infty} x f(x) dx \quad (2.10)$$

desde que esta integral seja convergente.

Valor esperado fuzzy

Definição 2.6.5 *Uma variável inexata⁷ em Ω é qualquer função mensurável $X : \Omega \rightarrow [0, 1]$.*

Definição 2.6.6 *Seja $X : \Omega \rightarrow [0, 1]$ uma variável inexata. O valor esperado do conjunto fuzzy ou esperança fuzzy, denotado por $FEV(X)$, é definido por:*

$$FEV(X) = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, \varphi\{X \geq \alpha\}] \quad (2.11)$$

onde φ é uma medida fuzzy e $\{X \geq \alpha\} = \{\omega \in \Omega : X(\omega) \geq \alpha\}$, $\alpha \in [0, 1]$.

Seja $H : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ uma função decrescente, tal que $H(\alpha^*) = \alpha^*$ para algum $\alpha^* \in [0, 1]$. Então,

$$\sup_{0 \leq \alpha \leq 1} [\min[\alpha, H(\alpha)]] = \alpha^* = H(\alpha^*).$$

A curva em negrito na Figura 2.7 indica $\min[\alpha, H(\alpha)]$ para $\alpha \in [0, 1]$ e tem como sup o valor α^* , que é a intersecção da bissetriz com o gráfico de $H(\alpha)$, o qual também coincide com o ponto fixo de $H(\alpha)$ ⁸.

Então, se $H(\alpha) = \varphi\{X \geq \alpha\}$, o cálculo da $FEV(X)$, segundo Kandel⁴⁶, consiste em determinar o ponto fixo de H .

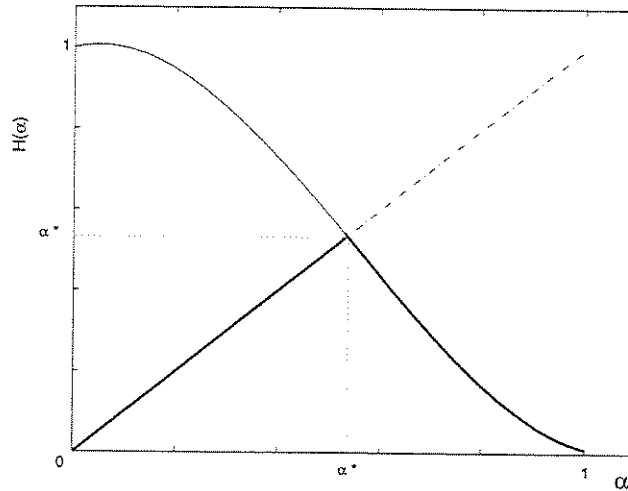


Fig. 2.7: Representação do valor esperado *fuzzy*: $FEV = \alpha^*$.

Relação entre valor esperado clássico e *fuzzy*

Teorema 2.6.7 *Seja $X : \Omega \rightarrow [0, 1]$ uma variável aleatória normalizada e P uma medida de probabilidade clássica no espaço de probabilidade $(\Omega, \mathcal{A}, P)$, então*

$$|E(X) - FEV(X)| \leq \frac{1}{4},$$

onde $E(X) = \int_{\Omega} X dP$.

Esse teorema está demonstrado em Barros⁷.

2.7 Considerações finais

A teoria dos conjuntos *fuzzy* tem características que a tornam apropriada para formalizar a informação incerta altamente presente na área médica. Permite a modelagem de termos lingüísticos, num domínio contínuo, além de possibilitar inferências utilizando métodos de raciocínio aproximado.

Segundo Duarte²², “a lógica *fuzzy* parece muito próxima à forma de raciocinar do médico em sua prática diária podendo ser utilizada na tentativa de automatizar decisões e criar modelos de processamento de dados que tenham desempenho final semelhante ao de um ser humano.”

Capítulo 3

Modelagem *fuzzy* para predição do estadiamento do câncer de próstata

3.1 Introdução

A aplicação de conjuntos *fuzzy* em Medicina vai desde o conceito de saúde e doença, introduzido por Sadeh-Zadeh⁷⁷, que estabelece que qualquer ser humano é membro de um conjunto *fuzzy*, já que os conjuntos *Saudável* e *Doente* não contêm fronteiras bem definidas, até a construção de sistemas de diagnóstico⁵¹.

A natureza imprecisa e, muitas vezes, contraditória da informação ou a sua falta é uma realidade em medicina. Esses problemas devem ser considerados em toda decisão médica, pois podem ter consequências importantes, e mesmo vitais, para o paciente. O processo pelo qual o médico usa seu conhecimento para inferir um diagnóstico a partir das informações apresentadas pelo paciente e do resultado dos exames é um processo complexo, baseado em conhecimento expresso lingüisticamente e na presença de diversos tipos de imprecisão e incerteza. Um sistema especialista pode auxiliar o médico em suas decisões e, como as informações utilizadas no processo de decisão são incertas, a teoria dos conjuntos *fuzzy* é apropriada para desenvolver esses sistemas.

Em 1975, Kalmanson e Stegall⁴⁵ indicaram a teoria dos conjuntos *fuzzy* como uma alternativa no processo de tomada de decisão, pois permite considerar o caráter complexo dos fenômenos biológicos, indo ao encontro das reais necessidades clínicas e experimentais. Desde então, vários sistemas de diagnóstico, baseados na teoria dos conjuntos *fuzzy*, têm sido desenvolvidos. Dentre eles, pode ser citado o CADIAG-2, descrito por Adlassing^{1,2}, um dos primeiros sistemas de diagnóstico computadorizado, que utiliza a teoria dos conjuntos *fuzzy* para formalizar as relações médicas e a lógica *fuzzy* para modelar o processo de diagnóstico.

Especialmente para o diagnóstico de câncer, podem ser citados os sistemas, baseados na teoria dos conjuntos *fuzzy*, que utilizam imagens de ultra-som para câncer de próstata⁵³, marcadores tumorais para câncer de pulmão⁴⁹, marcadores tumorais para câncer de pâncreas³⁷, características de uma amostra FNA (*fine needle aspiration*) para câncer de mama⁶⁹, vários marcadores de prognóstico para câncer de mama e de próstata⁸³, entre outros.

Outras aplicações em diagnóstico médico são descritas na literatura^{15,22,28,29,62,71,78,79,96,104}. Alguns métodos utilizam uma combinação da teoria dos conjuntos *fuzzy* com as redes neurais^{53,83,84} ou com os algoritmos evolucionários⁶⁹.

Além dessas aplicações em diagnóstico, há um grande número de possibilidades para a aplicação da teoria dos conjuntos *fuzzy* em modelagem médica, como epidemiologia^{9,64} e evolução da AIDS⁴¹, entre outras.

O objetivo deste capítulo é desenvolver um sistema baseado em regras *fuzzy* com a finalidade de prever o estágio patológico do câncer de próstata.

3.2 Abordagem estatística

Uma das dificuldades que o médico enfrenta após diagnosticar um câncer de próstata é estabelecer o estágio em que ele se encontra para que possa administrar a terapia apropriada. A Sociedade Americana de Câncer estima uma taxa de cura de 90% quando a doença está confinada na próstata e a glândula inteira é removida por meio da prostatectomia radical. Porém, quando o tumor apresenta metástase, o objetivo deixa de ser a cura e passa a ser o prolongamento da vida e o alívio dos sintomas. Nesse caso, outras terapias podem, então, ser administradas.

Segundo Partin e colaboradores⁶⁷, aproximadamente 60% dos pacientes diagnosticados clinicamente como portadores de tumor confinado à próstata, na realidade, apresentam a doença em estágio tão avançado que já não pode ser eliminada por cirurgia ou radiação. Deduz-se disso que a avaliação correta do estágio é muito importante, porque os riscos das terapias curativas intensivas (incontinência urinária, impotência, perda de densidade óssea entre outros) justificam-se apenas se o tratamento tiver razoável chance de sucesso.

A precisão do estadiamento do câncer de próstata pode ser significativamente aumentada se combinados os parâmetros de extensão local da doença (Tabela 1.3), o nível de PSA e o grau de Gleason da biópsia¹⁶. Tabelas de probabilidade, baseadas no estágio clínico do tumor, PSA e Gleason pré-cirúrgicos, têm sido construídas utilizando-se um grande número de indivíduos submetidos à prostatectomia radical com determinação precisa do estágio patológico.

Segundo a revista *Uronews*³³, publicada pela Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Urológicas, para avaliar o estágio do câncer, muitos médicos utilizam os nomogramas publicados no *Journal of the American Medical Association* (JAMA), em 14.05.97. Um desses nomogramas, construídos por Partin e colaboradores⁶⁷, é apresentado na Tabela 3.1..

Esses nomogramas foram atualizados⁶⁸ em 2001 porém, um estudo feito por Augustin e colaboradores⁴, comparando a acurácia das tabelas de 1997 e 2001, mostrou não haver diferença significativa entre as mesmas.

Para construir os nomogramas, foram utilizadas informações sobre o estado clínico do paciente, o grau histológico do tumor (avaliado pelo escore de Gleason) e os níveis de PSA no sangue e, por meio de uma regressão multinomial log-linear, foi encontrada a probabilidade de a doença estar num dos seguintes estágios: câncer confinado ao órgão, com penetração capsular isolada, com envolvimento de vesículas seminais ou com envolvimento dos linfonodos.

As variáveis utilizadas por Partin são variáveis incertas. O estado clínico é determinado pelo toque retal, que depende da percepção e experiência do médico. A ultrasonografia transretal é, algumas vezes, utilizada como exame complementar para determinar o estado clínico, pois pode caracterizar o envolvimento neoplásico da cápsula prostática e vesículas seminais com certa precisão (80% a 100% dos casos); porém, esse procedimento detecta nódulos intra-prostáticos de outra natureza, como: infartos, prostatite, cistos e áreas de fibrose⁸⁷.

Nível de PSA: 0 a 4 ng/ml							
Estado Clínico							
Gleason	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	90	80	89	81	72	77	-
5	82	66	81	68	57	62	40
6	78	61	78	64	52	57	35
7	-	43	63	47	34	38	19
8-10	-	31	52	36	24	27	-
Nível de PSA: 4.1 a 10 ng/ml							
Estado Clínico							
Gleason	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	81	70	83	71	61	66	43
5	72	53	71	55	43	49	27
6	67	47	67	51	38	43	23
7	49	29	49	33	22	25	11
8-10	35	18	37	23	14	15	6
Nível de PSA: 10.1 a 20 ng/ml							
Estado Clínico							
Gleason	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	76	58	75	60	48	53	...
5	61	40	60	43	32	36	18
6	...	33	55	38	26	31	14
7	33	17	35	22	13	15	6
8-10	...	9	23	14	7	8	3
Nível de PSA: > 20 ng/ml							
Estado Clínico							
Gleason	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	...	38	58	41	29	...	...
5	...	23	40	26	17	19	8
6	...	17	35	22	13	15	6
7	...	...	18	10	5	6	2
8-10	...	3	10	5	3	3	1

Tab. 3.1: TABELA DE PARTIN⁶⁷: Probabilidade do indivíduo ter câncer confinado na próstata utilizando regressão multinomial log-linear e as variáveis pré-cirúrgicas: Nível de PSA, Escore de Gleason e Estado Clínico.

Há uma relação entre estágio patológico avançado e aumento nos níveis de PSA. Porém, níveis elevados de PSA nem sempre estão associados a avançadas características patológicas (envolvimento capsular, de vesículas seminais ou de linfonodos) e níveis baixos não necessariamente sugerem doença confinada no órgão²⁷.

O nível de PSA no sangue é considerado normal até 4 ng/ml, embora a linha de corte entre normal e alterado não seja completamente clara. Segundo Catalona¹⁷, mais de 20% dos homens com câncer de próstata têm níveis de PSA inferiores a 4 ng/ml. Ainda, nos nomogramas, os níveis de PSA são considerados em intervalos ≤ 4 , (4,10], (10,20], >20 , de forma que, dois pacientes com níveis de PSA iguais a 10 e 10,1 ng/ml, com mesmo escore de Gleason e mesmo estado clínico, têm probabilidades diferentes de estar em determinado estado patológico, enquanto que um paciente com nível de PSA igual a 20 ng/ml tem a mesma probabilidade daquele com 10,1 ng/ml.

O escore de Gleason é atribuído por um patologista após a análise de uma amostra do tumor, que é bastante heterogêneo; portanto, tem-se um valor preciso representando uma situação imprecisa.

Com o intuito de trabalhar com essas incertezas e atenuar a transição de uma faixa da tabela para outra, foi desenvolvido um sistema baseado em regras *fuzzy* para predizer o estágio patológico do câncer de próstata.

3.3 Modelagem *fuzzy*

As variáveis utilizadas na modelagem *fuzzy* são as mesmas usadas para construir as tabelas de probabilidade, isto é, estado clínico, níveis de PSA e escore de Gleason. As variáveis quantitativas, contínuas por natureza, são *fuzzificadas* de maneira direta. As variáveis qualitativas são arranjadas numa escala linear (por exemplo, de 0 a 1) e o especialista quantifica sua observação nessa escala. Tal procedimento permite classificar as observações na fronteira de uma maneira natural.

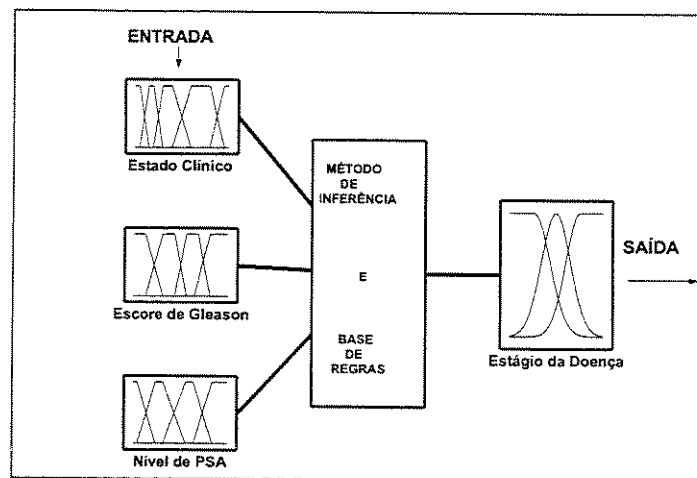


Fig. 3.1: Estrutura do sistema baseado em regras *fuzzy* construído para predizer o estágio patológico do câncer de próstata.

Como visto na seção 2.5, um sistema baseado em regras *fuzzy* - SBRF - compreende quatro

componentes principais: um codificador que representa as variáveis de entrada e saída em conjuntos *fuzzy*; um método de inferência; uma base de conhecimentos e um decodificador que transforma a saída em um valor numérico. A Figura 3.1 ilustra o esquema do SBRF aqui utilizado.

Para criar o modelo *fuzzy*, inicialmente, atribuiu-se termos lingüísticos ao conjunto de dados existentes sobre as variáveis de interesse.

As variáveis de entrada — *Estado Clínico*, *Escore de Gleason* e *Nível de PSA* — e a variável de saída do sistema — *Estágio da Doença* — foram consideradas como variáveis lingüísticas e seus valores como conjuntos *fuzzy* em seus respectivos domínios.

Para a variável lingüística *Estado Clínico* foram considerados cinco estágios, traduzidos por conjuntos *fuzzy* com base na tabela TNM (Ver Tabela 1.3). Os estágios *T1a*, *T1b* e *T1c* foram classificados apenas como *T1* (não-palpável), pois o que os difere na tabela são o nível de PSA e o grau de diferenciação do tumor, que são, também, variáveis deste modelo.

Como o estado clínico está relacionado com o tamanho do tumor, o domínio $[0, 1]$ representa o percentual de comprometimento da próstata, ou seja, 0 representa uma próstata sem tumor enquanto 1 representa a próstata totalmente tomada pelo tumor. A partir do estágio *T3*, o tumor já se espalhou para além da próstata e, portanto, os estágios seguintes não serão considerados no modelo.

Como o nível de PSA até 4 ng/ml é considerado normal, níveis entre 4 a 10 ng/ml são considerados levemente elevados, entre 10 e 20 ng/ml, moderadamente elevados e acima de 20 ng/ml, altamente elevados, utilizou-se, para a variável *Nível de PSA*, os termos lingüísticos *Normal*, *Levemente Elevado*, *Moderadamente Elevado* e *Altamente Elevado*.

A variável *Escore de Gleason* foi classificada com os termos lingüísticos *Bem Diferenciado*, *Moderadamente Diferenciado*, *Pouco Diferenciado* e *Indiferenciado*, de acordo com a classificação feita por Seabra⁸¹: lesões bem diferenciadas (que têm um comportamento menos agressivo) têm grau 2, 3 e 4; moderadamente diferenciadas, graus 5 e 6; pouco diferenciadas, grau 7 e as indiferenciadas (mais agressivas) são caracterizadas com graus 8, 9 e 10.

As Figuras (3.2) a (3.4) apresentam a representação gráfica das variáveis de entrada.

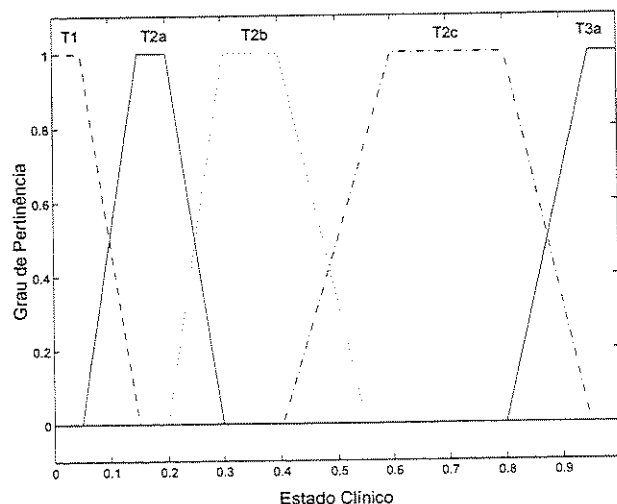


Fig. 3.2: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy* assumidos pela variável lingüística *Estado Clínico*.

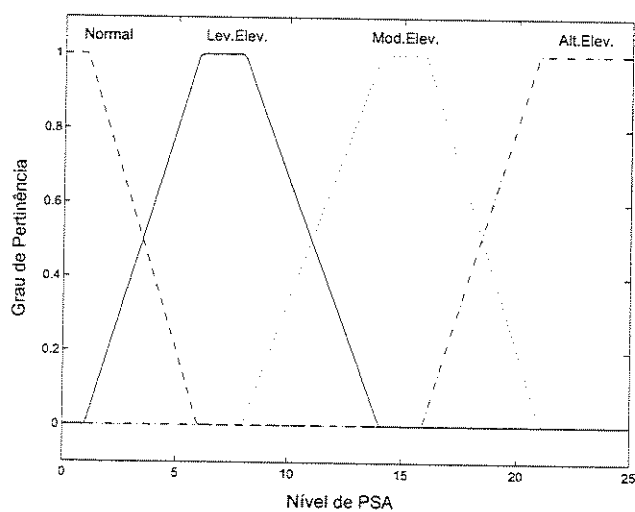


Fig. 3.3: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy* assumidos pela variável linguística *Nível de PSA*.

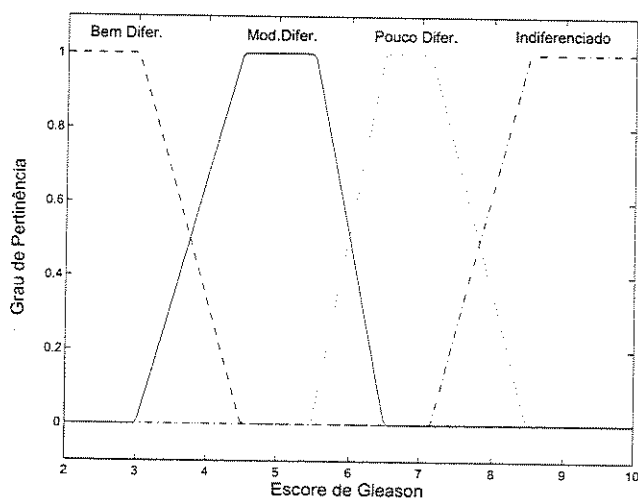


Fig. 3.4: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy* assumidos pela variável linguística *Escore de Gleason*.

Para a variável de saída — *Estágio da Doença*— foram atribuídos os termos: *Confinado*, indicando que todo o câncer está confinado na cápsula prostática; *Capsular*, se, mesmo com o câncer já fora da cápsula prostática, as vesículas seminais e linfonodos estiverem livres do tumor e *Vesícula+Linfonodos* se o câncer já invadiu a parede muscular de uma ou ambas as vesículas seminais e/ou os linfonodos pélvicos. Como essa é uma variável qualitativa, foi escolhido uma escala de 0 a 1 para indicar a extensão do câncer: quanto mais próximo de 0, menor o tamanho do tumor e quanto mais próximo de 1, maior o comprometimento das estruturas adjacentes à próstata, tendo as funções de pertinência dos conjuntos fuzzy sido construídas de forma triangular. (Ver Figura 3.5).

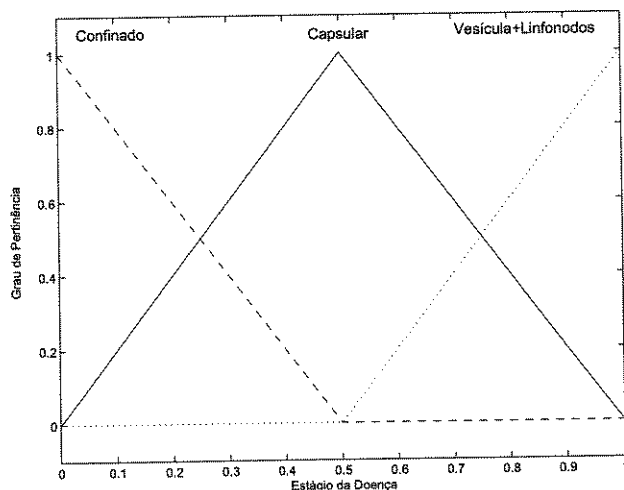


Fig. 3.5: Funções de pertinência dos conjuntos fuzzy assumidos pela variável lingüística *Estágio da Doença*.

Normalmente, a base de regras é construída com o auxílio de especialistas. Nesse caso, os médicos têm dificuldade de prever o estágio patológico com base em dados pré-cirúrgicos e utilizam os nomogramas mencionados anteriormente. Por isso, a base de regras (Tabela 3.2) foi elaborada tendo em vista as informações contidas nos nomogramas. Por exemplo, a probabilidade de um paciente com *Estado Clínico* igual a T1a, *Escore de Gleason* igual a 5 e *nível de PSA* menor que 4 ng/ml estar com a doença confinada no órgão é de 82%, 17% de ter estabelecido penetração capsular, 1% de ter envolvimento de vesículas seminais e 0% de ter envolvimento de linfonodos. Com essas informações foi construída a regra número 5 da Tabela 3.2:

“Se *Estado Clínico* é T1 e *Escore de Gleason* é Moderadamente Diferenciado e *Nível de PSA* é Normal, então *Estágio da Doença* é Confinado.(1)”

As regras foram ponderadas quando a diferença de probabilidade de estar em dois estágios era menor do que 20%. Assim, por exemplo, para um paciente cujo *Estado Clínico* é T2b, *Escore de Gleason* 5 e *Nível de PSA* menor que 4 ng/ml, temos na tabela: 57% para Confinado, 40% para Capsular e 3% para Vesícula+Linfonodos foram construídas as regras números 9 e 10. (Ver Tabela 3.2). A regra 9 tem peso igual a 0,6 e a regra 10 tem peso igual a 0,4 indicando que, com esses dados clínicos, a chance de o câncer estar confinado no órgão é um pouco maior do que de já ter envolvido

N	CLÍNICO	GLEASON	PSA	ESTÁGIO	PESO
1	T1	Bem Dif.	Normal	Confinado	1
5	T1	Mod. Dif.	Normal	Confinado	1
9	T2b	Mod. Dif.	Normal	Confinado	0,6
10	T2b	Mod. Dif.	Normal	Capsular	0,4
21	T3a	Pouco Dif.	Normal	Capsular	0,5
32	T2b	Bem Dif.	Lev.Elev.	Confinado	0,7
51	T3a	Pouco Dif.	Lev.Elev.	Vesíc+Linf.	0,4
62	T2a	Bem Dif.	Mod.Elev.	Confinado	0,7
75	T1	Pouco Dif.	Mod.Elev.	Capsular	0,5
88	T2c	Indifer.	Mod.Elev.	Vesíc+Linf.	0,5
95	T2b	Bem Dif.	Alt.Elev.	Capsular	0,5
111	T1	Indifer.	Alt. Elev.	Vesíc+Linf.	0,6
116	T3a	Indifer.	Alt.Elev.	Vesíc+Linf.	1

Tab. 3.2: Algumas das 116 regras da *Base de Regras* construída. Na primeira coluna, tem-se o número da regra e, na última, o peso que foi utilizado para ponderá-la.

a cápsula prostática.

O conjunto de regras *fuzzy* desempenha o papel da função matemática para obter a saída do sistema. O método de inferência utilizado foi o Método de Mamdani e a defuzzificação foi feita por meio do Método do Centro de Gravidade.

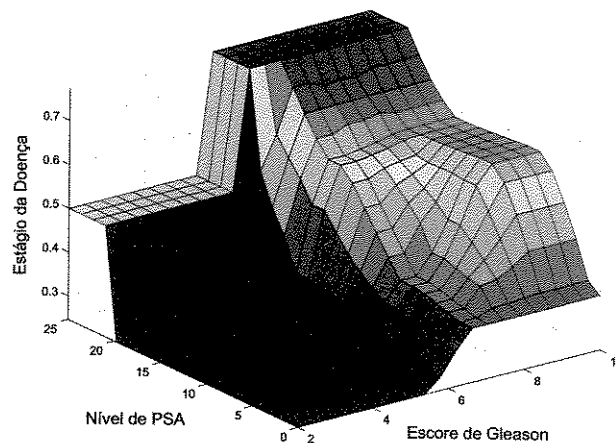


Fig. 3.6: Estágio da doença em função do Gleason e PSA para um tumor cujo estado clínico é não-palpável.

A Figura 3.6 ilustra a relação existente entre os níveis de PSA e o escore de Gleason para pacientes cujos tumores não são palpáveis. Essa relação depende das funções de pertinência das variáveis de entrada e saída do sistema e da base de regras. No eixo vertical, tem-se a saída do sistema, ou seja, um

valor no intervalo $[0, 1]$. A esse valor, corresponde uma pertinência aos conjuntos *fuzzy*: Confinado, Capsular e/ou Vesícula+Linfonodos, que representam o estágio da doença.

3.3.1 Simulações

Para um paciente com dados pré-cirúrgicos conhecidos, é possível determinar o grau de compatibilidade com determinado estágio da doença, ou seja, o grau de pertinência ao conjunto *fuzzy* que representa aquele estágio. Foram feitas simulações do modelo cujos resultados estão apresentados na Tabela 3.3. Os dados considerados são reais porém os pacientes não foram submetidos à cirurgia e, portanto, não foi possível conhecer o real estágio patológico.

Est.Clinico	Gleason	PSA	Saída	Confinado	Capsular	Vesíc+Linf.
T1	3	2,5	0,175	0,65	0,35	0,00
T2a	7	5,3	0,477	0,05	0,95	0,00
T2a	3	8,5	0,180	0,64	0,36	0,00
T2b	2	23	0,473	0,05	0,95	0,00
T3a	9	34,2	0,837	0,00	0,33	0,67

Tab. 3.3: Pertinência aos conjuntos que representam os estágios da doença: Confinado na Próstata, Envolvimento Capsular e Envolvimento de Vesículas Seminais e/ou Linfonodos.

Assim, um paciente com tumor palpável (T2a), escore de Gleason igual a 3 e nível de PSA igual a 8,5 tem pertinência maior ao conjunto *Confinado* (0,64), enquanto outro paciente, com mesmo estado clínico (T2a), nível de PSA menor (5,3), porém com escore de Gleason maior (7) tem pertinência maior ao conjunto *Capsular* (0,95).

Os resultados obtidos são coerentes com a probabilidade constante nos nomogramas: o estágio que tem maior probabilidade de ocorrência também tem maior grau de pertinência. Para os dois pacientes citados acima, a probabilidade correspondente à pertinência 0,64 é 0,71 para o estágio confinado no órgão e à pertinência 0,95 é 0,52 para o estágio com envolvimento capsular.

Com o objetivo de estabelecer uma relação entre pertinência ao conjunto e probabilidade, as funções de pertinência que descrevem os conjuntos *fuzzy* da saída do sistema (Figura 3.5) serão adaptadas a partir da probabilidade de ocorrência de cada estágio.

3.3.2 Relação probabilidade/possibilidade

Probabilidade

Os nomogramas fornecem a probabilidade de um paciente com determinado quadro clínico (nível de PSA, escore de Gleason e estado clínico) estar em um dos seguintes estágios da doença: tumor confinado ao órgão, com envolvimento capsular ou com envolvimento de vesículas seminais e/ou linfonodos.

Tem-se então uma função densidade de probabilidade de X , onde a variável aleatória discreta X representa os pacientes com determinado quadro clínico, cujo espaço amostral S é definido por

$$S = \{\text{Confinado, Capsular, Vesícula+Linfonodos}\} = \{x_1, x_2, x_3\}$$

A cada possível resultado x_i , $i = 1, 2, 3$ é associado um número

$$p(x_i) = P(X = x_i)$$

denominado probabilidade de x_i , que satisfaz as seguintes condições:

1. $p(x_i) \geq 0, \forall i$
2. $\sum_{i=1}^3 p(x_i) = 1$, ou seja

$$p(\text{Confinado}) + p(\text{Capsular}) + p(\text{Vesícula+Linfonodos}) = 1$$

A representação da distribuição de probabilidade dos pacientes com determinado quadro clínico é apresentada na Figura 3.7.

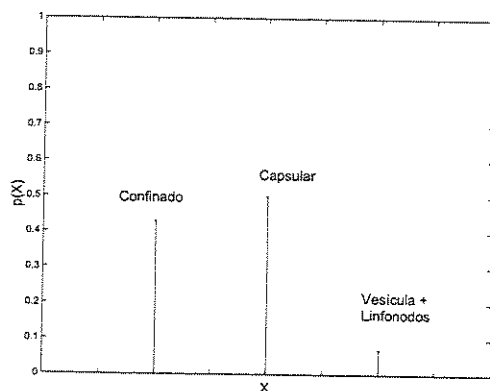


Fig. 3.7: Distribuição de probabilidade da variável aleatória X que representa os pacientes cujo estado clínico é T2a, escore de Gleason igual a 5 e níveis de PSA entre 10,1 e 20 ng/ml.

Simulando uma amostra de indivíduos combinando os diferentes estados clínicos (T1, T2a, T2b, T2c, T3a), níveis de PSA (0 a 25 ng/ml) e escore de Gleason (2-4, 5, 6, 7, 8-10) pelo sistema baseado em regras *fuzzy*, foi encontrado um número real (α), pertencente ao intervalo $[0, 1]$, para cada combinação. Assim, cada número (α) representa uma subpopulação de pacientes com câncer que apresenta o mesmo quadro clínico e, portanto, tem uma distribuição de probabilidade como descrita anteriormente. Qualquer elemento de uma população com câncer de próstata estará representado neste intervalo.

Para cada estágio da doença foi ajustada uma curva aos pontos que representam a probabilidade, constante dos nomogramas⁶⁷, de o paciente estar naquele estágio. (Ver Figura 3.8). Com esses ajustes, é possível construir uma nova função de pertinência aos conjuntos *fuzzy* que representam a saída do sistema. A função de pertinência é obtida normalizando e concentrando a função ajustada a cada estágio: *Confinado*, *Capsular* e *Vesícula+Linfonodos*.

Alterando a saída do sistema, foi simulada uma nova amostra, ajustadas novas curvas, que foram normalizadas e concentradas e utilizadas como novas funções de pertinência da saída. O processo foi repetido até que não houvesse diferença significativa entre a saída anterior e a nova.

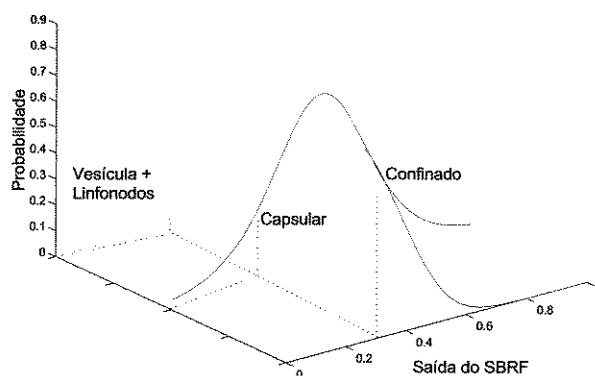


Fig. 3.8: Ajuste de curva às probabilidades de o paciente estar em determinado estágio patológico. Supondo que $\alpha = 0,3$ seja a saída do SBRF, as linhas pontilhadas indicam a distribuição de probabilidade da variável aleatória X que representa os pacientes com o quadro clínico referente a α .

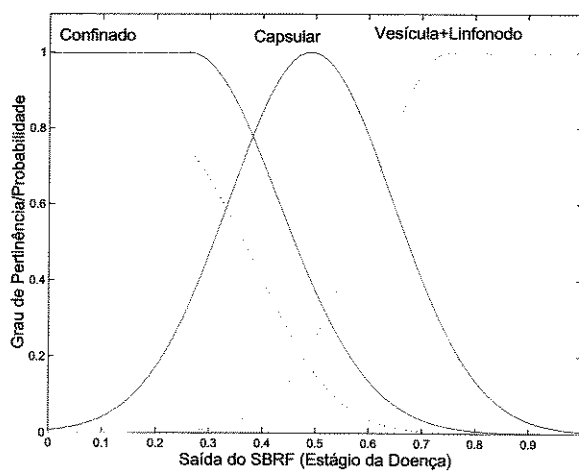


Fig. 3.9: Em pontilhado está indicado o ajuste de curva às probabilidades de o paciente estar em determinado estágio patológico e, em linha cheia, as funções de pertinência que descrevem os conjuntos *fuzzy*, que representam os estágios do câncer.

Na Figura 3.9 estão representadas as funções de pertinência aos conjuntos *fuzzy* que representam a saída do sistema e as funções que representam o ajuste das probabilidades de o paciente estar em determinado estágio patológico.

Possibilidade

As funções de pertinência aos conjuntos *fuzzy* rotulados de *Confinado*, *Capsular* e *Vesícula+Linfonodos* representam o grau com o qual o paciente se ajusta a determinado estágio da doença.

A proposição *Estágio é Confinado*, por exemplo, permite ver esse grau como a possibilidade de que a doença esteja confinada no órgão. Assim, essa proposição define uma distribuição de possibilidade de X , onde X são os pacientes em um estágio da doença. Essa distribuição é mostrada na Figura 3.10.

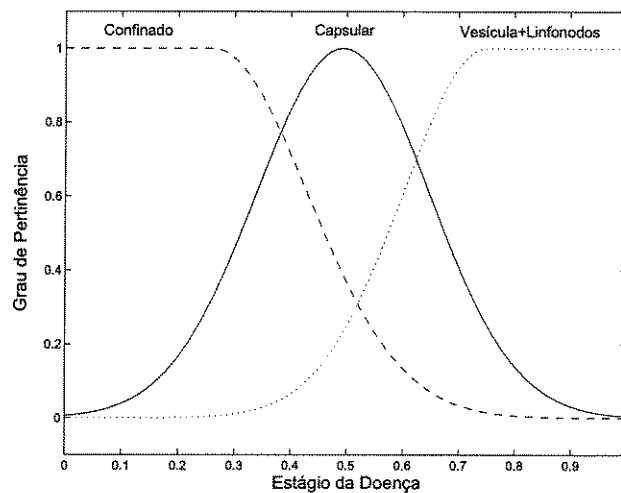


Fig. 3.10: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy* assumidos pela variável lingüística *Estágio da Doença*.

Relação probabilidade/possibilidade

Uma relação entre probabilidade e possibilidade deve obedecer ao princípio de consistência pelo menos em sua forma mais fraca

$$P(A) \leq \Pi(A), \quad \forall A \subset X$$

ou seja, a probabilidade de um evento ocorrer é sempre menor ou igual à possibilidade.

A Figura 3.9 representa as curvas de ajuste de probabilidade e distribuição de possibilidade (função de pertinência aos conjuntos *fuzzy*) utilizadas.

Para verificar a relação existente entre probabilidade e possibilidade de o câncer estar em determinado estágio, foi usada a transformação proposta por Klir⁵⁰, descrita na seção 2.6.3.

Utilizando a saída do sistema baseado em regras *fuzzy*, como mostrado na Figura 3.10, foram feitas simulações considerando pacientes hipotéticos. A Tabela 3.4 contém alguns resultados em termos de possibilidade e sua transformação em probabilidade.

			SBRF		Partin <i>et al.</i>
Paciente		Estágio	Possibilidade	Probabilidade	Nomograma
Est. clínico	T1	Confinado	0,63	0,39	33(25-42)
Gleason	6	Capsular	0,91	0,55	49(38-59)
PSA	17	Ves+Linf	0,09	0,06	17(7-33)
Est. clínico	T2a	Confinado	0,97	0,66	68(63-72)
Gleason	5	Capsular	0,48	0,33	30(26-35)
PSA	2	Ves+Linf	0,01	0,01	2(1-4)
Est. clínico	T2b	Confinado	0,17	0,11	14(9-19)
Gleason	10	Capsular	0,84	0,55	46(39-53)
PSA	9	Ves+Linf	0,53	0,34	40(28-56)
Est. clínico	T2c	Confinado	0,14	0,09	15(11-19)
Gleason	7	Capsular	0,78	0,51	45(39-52)
PSA	15	Ves+Linf	0,60	0,40	40(28-54)
Est. clínico	T3a	Confinado	0,01	0,01	1(0-2)
Gleason	10	Capsular	0,19	0,16	17(11-26)
PSA	25	Ves+Linf	0,99	0,83	82(52-100)
Est. clínico	T2b	Confinado	0,61	0,38	29(20-40)
Gleason	2	Capsular	0,92	0,56	52(39-65)
PSA	23	Ves+Linf	0,10	0,06	17(4-40)
Est. clínico	T2c	Confinado	0,29	0,18	25(20-30)
Gleason	7	Capsular	0,97	0,61	48(42-54)
PSA	10	Ves+Linf	0,33	0,21	27(19-37)
Est. clínico	T2a	Confinado	0,60	0,36	33(29-38)
Gleason	7	Capsular	0,93	0,57	52(48-57)
PSA	5,3	Ves+Linf	0,11	0,07	14(11-19)
Est. clínico	T2a	Confinado	1,00	0,72	71(64-78)
Gleason	3	Capsular	0,37	0,27	26(19-33)
PSA	8,5	Ves+Linf	0,01	0,01	2(1-6)
Est. clínico	T2b	Confinado	0,18	0,12	14(9-19)
Gleason	8	Capsular	0,87	0,56	46(39-53)
PSA	9,7	Ves+Linf	0,50	0,32	40(28-56)

Tab. 3.4: Comparação dos resultados obtidos pelo sistema baseado em regras *fuzzy* com as probabilidades, calculadas por Partin⁶⁷, constantes dos *Nomogramas*. A coluna *Probabilidade* é a transformação da possibilidade através da equação (2.8).

Seja, por exemplo, um paciente com estágio clínico T2a, isto é, com tumor palpável, circunscrito a menos da metade de um lobo. A biópsia revela um escore de Gleason igual a 7 e o nível de PSA é igual a 5,3. Segundo o SBRF, a possibilidade de que esse paciente tenha câncer confinado ao órgão é de 0,60, de que tenha envolvimento capsular é de 0,93 e de que tenha envolvimento de vesículas e/ou linfonodos é de 0,11. Transformando essa possibilidade em probabilidade tem-se 0,36, 0,57 e 0,07, respectivamente. Esse resultado é coerente com os nomogramas⁶⁷, nos quais as probabilidades são 0,33, 0,52 e 0,14, respectivamente. Na maioria dos casos simulados o resultado encontrado estava no intervalo de confiança das tabelas de Partin.

3.4 Considerações finais

O sistema baseado em regras *fuzzy* aqui construído é uma alternativa para estimar o estágio patológico de pacientes com câncer de próstata. Pode ser útil ao clínico para auxiliar em sua decisão com relação ao tratamento.

A vantagem com relação às tabelas de probabilidade é considerar uma transição gradual entre as faixas da tabela e entre os estágios, o que é mais coerente com a realidade. Seja, por exemplo, três pacientes com mesmo estado clínico, mesmo escore de Gleason e níveis de PSA iguais a 10, 10,1 e 20 ng/ml. De acordo com o sistema baseado em regras *fuzzy*, o estágio do câncer para o paciente com nível de PSA igual a 10,1 ng/ml, será considerado mais próximo ao estágio do paciente com nível de PSA igual a 10 ng/ml do que para o paciente com nível igual a 20 ng/ml, como ocorre na tabela.

É mais abrangente no sentido de que o médico pode avaliar o estado clínico numa escala contínua entre 0 e 1. Na tabela TNM (Tabela 1.3) o estágio T2b, por exemplo, significa *Palpável. Afetando mais da metade de um lobo, mas não os dois*. No sistema construído, o médico pode avaliar esse estágio de 0,2 a 0,55, significando a porção da próstata que está comprometida. A cada valor do intervalo corresponde um grau de pertinência que pode ser considerado como a certeza de sua avaliação.

Assim, pode-se dizer que a utilização da teoria dos conjuntos *fuzzy* é uma boa opção pois permite incluir a subjetividade existente nas variáveis utilizadas.

Para avaliar o desempenho do sistema, será utilizada uma curva ROC cuja metodologia será descrita nos capítulos seguintes.

Capítulo 4

Metodologia ROC clássica

4.1 Introdução

A tomada de decisões clínicas é um processo extremamente complexo, que exige que se considere diversos fatores, como: as probabilidades de ocorrência da doença, a qualidade dos dados disponíveis, a efetividade de vários tratamentos, os custos para o paciente, e outros. Muitos tipos de dados clínicos, incluindo testes laboratoriais, estão integrados nesse processo. Por isso, é muito importante conhecer a exatidão dos testes de diagnóstico, ou seja, sua capacidade para classificar corretamente os pacientes em dois subgrupos clinicamente relevantes: *Doente*, no qual o estado em relação à enfermidade está presente e *Saudável*, no qual o estado está ausente.

Assim, quando um novo teste de diagnóstico é desenvolvido, é necessário avaliar, de forma objetiva, o seu poder discriminatório em relação à doença. Para isso, uma ferramenta bastante utilizada é a análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Esta metodologia foi desenvolvida na Teoria de Detecção de Sinais³², no início dos anos 50. Sua utilidade em Medicina foi apontada por Lusted, em 1967, que sugeriu seu uso no processo de tomada de decisões¹⁰⁵. Na década de 80, o livro de Swets & Pickett⁹³ difundiu seu uso na área de Biomedicina, embora já fosse aplicada em Radiologia⁵⁶ desde o início dos anos 70.

Em resumo, a curva ROC é a representação gráfica da relação entre sensibilidade e especificidade para todas as possíveis interpretações de um teste de diagnóstico¹¹. Essencialmente, para calcular sensibilidade e especificidade de um teste aplicado a uma população, é necessário que seus possíveis resultados sejam resumidos em dois: *Positivo* e *Negativo* e que o verdadeiro diagnóstico classifique os indivíduos em duas categorias: *Doente* e *Saudável*.

4.2 Análise ROC

Os resultados de testes são, normalmente, dados por variáveis contínuas num determinado intervalo. A partir de um valor escolhido, estabelecem-se as designações *Positivo* ou *Negativo*, indicando se o indivíduo apresenta, ou não, a característica pesquisada com relação à doença. Esse valor é denominado ponto de corte.

Seja X o universo dos resultados possíveis. Aplicando o teste numa população com n indivíduos, a cada indivíduo corresponderá um resultado x_i , $i = 1, 2, \dots, n$. O ponto de corte escolhido determinará

a qual conjunto, *Positivo* ou *Negativo*, pertencerá o indivíduo. O conjunto *Positivo* é caracterizado pela função

$$\chi_P(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \geq k \\ 0 & \text{se } x < k, \end{cases} \quad (4.1)$$

onde k é o ponto de corte escolhido e o conjunto *Negativo* é o seu complementar.

Em alguns casos, nos quais a ausência da característica pesquisada indica a doença, deve-se estabelecer a denominação *Negativo* para valores maiores que o ponto de corte e, portanto, o conjunto *Negativo* é descrito pela função (4.1), sendo o conjunto *Positivo* o seu complementar.

Para avaliar um teste, deve-se conhecer o verdadeiro diagnóstico obtido por algum procedimento conhecido como padrão-ouro, que pode ser: uma biópsia, cirurgia, análise *post-mortem*, um teste mais preciso ou, até mesmo, um diagnóstico feito por um ou mais clínicos experientes na área.

Quando se aplica um teste a uma população, os indivíduos são, primeiramente, classificados de acordo com o padrão-ouro em *Doente* ou *Saudável*. Dessa forma, atribui-se o valor 1 ao indivíduo classificado como *Doente* e o valor 0 àquele classificado como *Saudável*.

Um teste classifica corretamente um indivíduo se seu resultado for *Positivo* e o indivíduo pertencer ao conjunto *Doente* ou se o resultado for *Negativo* e o indivíduo pertencer ao conjunto *Saudável*. Os termos usados para denotar esses casos são Verdadeiro Positivo (VP) e Verdadeiro Negativo (VN), respectivamente.

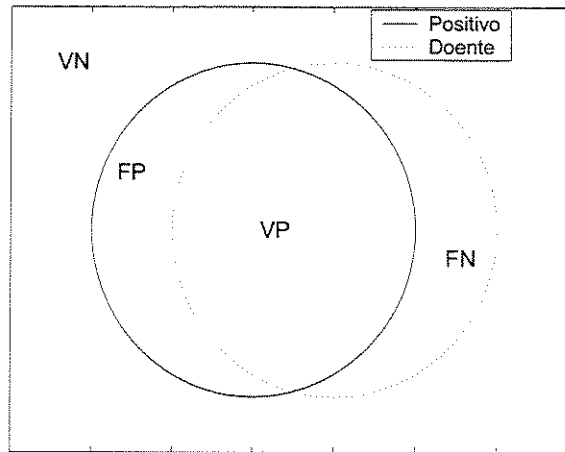


Fig. 4.1: Diagrama de Venn ilustrando o resultado de um teste numa população com indivíduos doentes e saudáveis.

Matematicamente:

$$VP = D \cap P$$

onde D é o conjunto dos indivíduos doentes e P é o conjunto dos indivíduos com resultado positivo do teste.

Considerando o conjunto *Saudável* como complementar do conjunto *Doente* e o conjunto *Negativo* como complementar do conjunto *Positivo*, tem-se:

$$VN = \overline{D} \cap \overline{P}.$$

Porém, em alguns casos, o teste dá resultado positivo quando, na verdade, o indivíduo está saudável ou o resultado é negativo e o indivíduo está doente. Esses dois tipos de erro são denominados Falso Positivo (FP) e Falso Negativo (FN), respectivamente. Na notação de conjuntos,

$$FP = P \cap \overline{D}$$

$$FN = \overline{P} \cap D.$$

A Figura 4.1 ilustra essas quatro categorias, que podem ser especificadas numa tabela verdade baseada na lógica de proposições, como mostrado na Tabela 4.1.

Teste (x_i)	Padrão-Ouro (x_i)	VP(x_i)	FP(x_i)	VN(x_i)	FN(x_i)
0	0	0	0	1	0
0	1	0	0	0	1
1	0	0	1	0	0
1	1	1	0	0	0

Tab. 4.1: Tabela Verdade, na qual x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo da população avaliada.

Selecionando um ponto de corte para o teste, aplicando-o a uma população de estudo (com n indivíduos) e comparando os resultados com os resultados obtidos pelo padrão-ouro, pode-se fazer um resumo do desempenho do teste por uma tabela de contingência 2 x 2. Ver Tabela 4.2.

Indivíduos	Teste Positivo	Teste Negativo	Total
Doentes	$\sum VP(x_i)$	$\sum FN(x_i)$	$\sum VP(x_i) + \sum FN(x_i)$
Saudáveis	$\sum FP(x_i)$	$\sum VN(x_i)$	$\sum FP(x_i) + \sum VN(x_i)$
Total	$\sum VP(x_i) + \sum FP(x_i)$	$\sum FN(x_i) + \sum VN(x_i)$	n

Tab. 4.2: Classificação dos indivíduos considerando o verdadeiro diagnóstico e o resultado do teste para um determinado ponto de corte.

Variando o valor de corte, varia a quantidade de casos em cada uma das 4 categorias.

Há vários índices para avaliar o desempenho de testes. Na próxima seção, serão apresentados os seguintes: acurácia, sensibilidade e especificidade.

4.2.1 Medidas de desempenho de testes

A medida mais simples de desempenho de um teste é a acurácia, dada por

$$\text{Acurácia} = \frac{\text{número de decisões corretas}}{\text{número total de casos avaliados}}$$

$$\text{Acurácia} = \frac{\sum_{i=1}^n VP(x_i) + \sum_{i=1}^n VN(x_i)}{n},$$

onde $n = \sum_{i=1}^n VP(x_i) + \sum_{i=1}^n FP(x_i) + \sum_{i=1}^n VN(x_i) + \sum_{i=1}^n FN(x_i)$.

Zweig & Campbell¹⁰⁵ definem acurácia como a habilidade para se discriminar duas subclasses de pacientes quando há alguma razão clinicamente relevante para tal. A prevalência da doença, definida como o número de doentes dividido pelo número total de casos, afeta, consideravelmente, essa medida. Se a doença tem prevalência de 0,95, então uma acurácia de 0,95 é obtida simplesmente chamando todos os casos de positivos. Além disso, essa medida não é suficiente para descrever como o teste se comporta em relação aos falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN). Evidentemente, um teste com boa acurácia, mas que produz um número inaceitável de FP ou FN pode causar problemas⁷⁶.

As limitações da acurácia como uma medida de desempenho requerem a introdução dos conceitos de sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico, medidas essas que não dependem da prevalência da doença, mas do valor de corte para o teste.

Sensibilidade de um teste é a probabilidade de que ele classifique corretamente um indivíduo doente, ou seja, é a probabilidade que o teste dê positivo dado que o indivíduo tem a doença:

$$p(\text{teste positivo} \mid \text{com doença}) = p(P|D),$$

onde $p(P|D)$ é a probabilidade condicional⁵⁷, cuja definição é

$$p(P|D) = \frac{p(P \cap D)}{p(D)}.$$

Então, a sensibilidade de um teste é

$$\text{Sensibilidade} = \frac{p(P \cap D)}{p(D)} = \frac{p(VP)}{p(VP \cup FN)}.$$

Claramente, a sensibilidade de um teste depende do ponto de corte adotado. Para um ponto de corte escolhido k , define-se sensibilidade como:

$$\text{Sensibilidade}(k) = \frac{\sum_{i=1}^n VP(x_i)}{\sum_{i=1}^n VP(x_i) + \sum_{i=1}^n FN(x_i)} \quad (4.2)$$

onde x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo submetido a ele, classificado como *Positivo* quando $x_i \geq k$, e n é o número total de indivíduos da população estudada.

Para cada indivíduo pertencente ao conjunto VP , tem-se $VP(x_i) = 1$ (Ver Tabela 4.1). Então, $\sum_{i=1}^n VP(x_i)$ é o número de elementos do conjunto VP , ou seja, o número de indivíduos doentes com teste positivo e

$$\sum_{i=1}^n VP(x_i) + \sum_{i=1}^n FN(x_i) = \sum_{i=1}^n D(x_i)$$

é o número de elementos do conjunto D , ou seja, o número de indivíduos doentes.

Assim, a sensibilidade de um teste é a fração do número total de indivíduos doentes para o qual o teste dá positivo e, portanto, é denominada fração verdadeiro positivo (FVP) do teste.

Especificidade de um teste é a probabilidade de que ele classifique corretamente um indivíduo saudável, ou seja, é a probabilidade que o teste dê negativo dado que o indivíduo é saudável:

$$p(\text{teste negativo} \mid \text{saudável}) = p(\overline{P} \mid \overline{D}).$$

Da definição de probabilidade condicional, tem-se

$$p(\overline{P} \mid \overline{D}) = \frac{p(\overline{P} \cap \overline{D})}{p(\overline{D})}.$$

Então,

$$\text{Especificidade} = \frac{p(\overline{P} \cap \overline{D})}{p(\overline{D})} = \frac{p(VN)}{p(VN \cup FP)}$$

Para um ponto de corte k ,

$$\text{Especificidade}(k) = \frac{\sum_{i=1}^n VN(x_i)}{\sum_{i=1}^n VN(x_i) + \sum_{i=1}^n FP(x_i)} \quad (4.3)$$

onde x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo submetido a ele, classificado como *Negativo* quando $x_i < k$, e n é o número total de indivíduos da população estudada.

Para cada indivíduo pertencente ao conjunto VN , tem-se $VN(x_i) = 1$ (Ver Tabela 4.1). Então, $\sum_{i=1}^n VN(x_i)$ é o número de elementos do conjunto VN , ou seja, o número de indivíduos saudáveis com teste negativo e

$$\sum_{i=1}^n VN(x_i) + \sum_{i=1}^n FP(x_i) = \sum_{i=1}^n \overline{D}(x_i)$$

é o número de elementos do conjunto $\overline{D}$, ou seja, o número de indivíduos saudáveis.

Assim, a especificidade de um teste é a fração do número total de indivíduos saudáveis para o qual o teste dá negativo e, portanto, é denominada fração verdadeiro negativo (FVN) do teste.

Além dessas medidas, pode-se definir a fração falso positivo (FFP), que é a fração do número total de indivíduos saudáveis com teste positivo e a fração falso negativo (FFN), que é a fração do número total de indivíduos doentes com teste negativo. Deve ser observado que $FVP + FFN = 1$ e $FVN + FFP = 1$.

Admitindo-se conhecidas as distribuições dos valores do teste nas populações, o cálculo das medidas de sensibilidade e especificidade pode ser feito utilizando as funções densidade de probabilidade das populações *Doente* e *Saudável*.

Cálculo da sensibilidade e especificidade conhecidas as distribuições da população estudada

Supondo que os resultados do teste estejam no intervalo $[0, 1]$ e as distribuições para as populações *Doente* e *Saudável* sejam do tipo normal (ver Figura 4.2), com médias μ_1 e μ_2 , ($\mu_1 > \mu_2$, o resultado do teste para o indivíduo doente deve ser maior do que para o indivíduo saudável) e desvios padrão σ_1 e σ_2 , e que suas funções densidade de probabilidade sejam da forma

$$f_1(x) = \begin{cases} a_1 \exp\left(-\frac{(x-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}\right) & \text{se } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

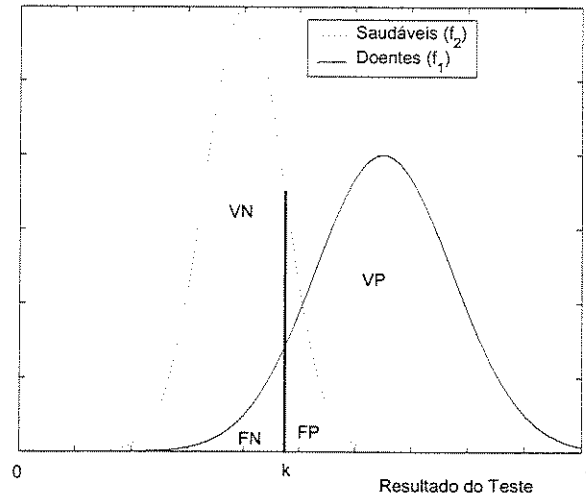


Fig. 4.2: Distribuição dos resultados de um teste em indivíduos doentes e saudáveis. Supõe-se que as distribuições teóricas são normais com médias e desvios-padrão diferentes.

e

$$f_2(x) = \begin{cases} a_2 \exp\left(-\frac{(x-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}\right) & \text{se } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

respectivamente, então

$$\text{Sensibilidade}(k) = \frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{\int_k^1 f_1(x) dx}{\int_0^1 f_1(x) dx} = \int_k^1 f_1(x) dx \quad (4.4)$$

e a sensibilidade pode ser vista como a área abaixo da função densidade de probabilidade da população *Doente* e à direita do ponto de corte, conforme ilustrado na Figura 4.3.

De maneira análoga, pode-se ver que

$$\text{Especificidade}(k) = \frac{p(VN)}{p(\bar{D})} = \frac{\int_0^k f_2(x) dx}{\int_0^1 f_2(x) dx} = \int_0^k f_2(x) dx \quad (4.5)$$

e a especificidade é dada pela área abaixo da função densidade de probabilidade da população *Saudável* e à esquerda do ponto de corte k .

Pode-se observar que as fórmulas (4.4) e (4.5), num domínio contínuo, equivalem às fórmulas (4.2) e (4.3), no caso discreto.

As medidas de sensibilidade e especificidade dependem da escolha do ponto de corte. Como essa escolha é essencialmente arbitrária, deve-se estudar os efeitos de diversos pontos de corte nessas medidas. Quando se altera o ponto de corte para aumentar a especificidade (diminuir o número de falso positivos), a sensibilidade diminui (aumenta o número de falso negativos) e vice-versa.

Seja escolhido o ponto de corte k_i . Pode haver outro ponto k_j , $i \neq j$, no qual a sensibilidade seja bem maior com pouca perda de especificidade. Para se ter uma visão geral dessa relação, constrói-se uma curva representando os pares (1-Especificidade, Sensibilidade), obtidos ao considerar todos

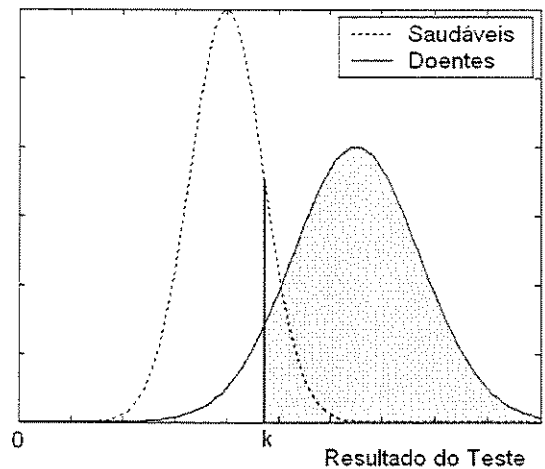


Fig. 4.3: Distribuição dos resultados de um teste em indivíduos doentes e saudáveis. A área hachurada corresponde à sensibilidade.

os possíveis pontos de corte do teste. Essa curva é denominada curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), uma vez que ela descreve as *características* intrínsecas do teste e o *receptor* da informação do teste pode *operar* em qualquer ponto da curva usando um ponto de corte apropriado⁵⁵.

4.2.2 Construção da curva ROC

A curva ROC é um gráfico contruído no plano cartesiano onde a fração falso positivo (1-Especificidade) é representada no eixo das abscissas e a fração verdadeiro positivo (Sensibilidade) no eixo das ordenadas. A cada ponto da curva corresponde um valor de corte no resultado do teste. A curva ROC pode ser construída usando-se métodos paramétricos ou não-paramétricos.

Método não-paramétrico

O método mais utilizado é o empírico, que consiste em representar todos os pares (1-Especificidade, Sensibilidade) para todos os possíveis valores de corte que podem ser considerados com os dados da amostra.

A representação obtida por esse método pode ter a forma de escada; porém, à medida que o tamanho da amostra aumenta, o gráfico tende a uma curva suave, conforme ilustrado na Figura 4.4. Usando o método empírico, não é necessário conhecer a distribuição dos resultados do teste.

Métodos paramétricos

Os métodos paramétricos requerem um determinado tipo de distribuição das populações que se deseja distinguir com relação ao resultado do teste. O modelo mais comumente utilizado é o binormal (as populações *Doente* e *Saudável* têm distribuição normal com médias e desvios padrão distintos)¹⁰⁵.

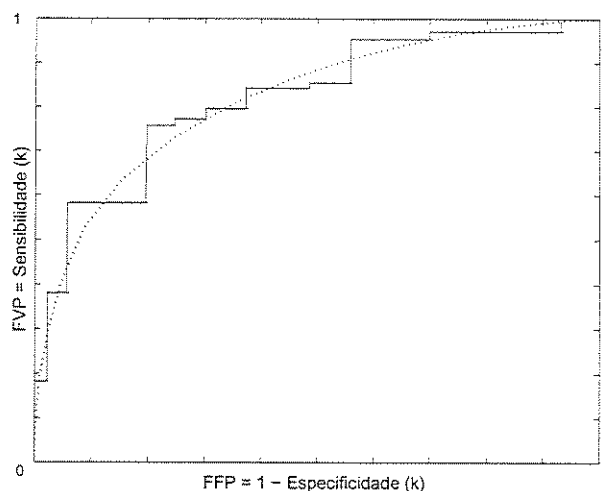


Fig. 4.4: Exemplo de curva ROC construída pelo método empírico.

O problema se reduz a estimar os parâmetros de cada distribuição por um método estatisticamente adequado, em geral, o método da máxima verossimilhança. Assim, se obtém uma curva ROC suave.

Dentre os métodos paramétricos, encontra-se o Método de Classificação (*Rating Method*), descrito por Metz⁵⁵, que supõe que as distribuições de probabilidade são normais. Segundo este método, primeiro se agrupam os dados em categorias ordenadas e depois se aplica um algoritmo paramétrico para criar uma curva ROC suave.

Testes de diagnóstico que devem ser interpretados subjetivamente, como análise de imagens médicas, não podem simplesmente classificar os pacientes em dois casos: normal e anormal. Uma alternativa é perguntar ao profissional que está fazendo o diagnóstico o nível de confiança com que cada caso é anormal ou, em outras palavras, responder numa escala de classificação com 5 ou 6 categorias que representam o grau de confiança. Essas categorias podem ser: (1) claramente anormal; (2) provavelmente anormal; (3) possivelmente normal; (4) provavelmente normal e (5) claramente normal.

Os dados obtidos dessa maneira são usados para calcular os pontos da curva ROC. Para calcular as medidas de sensibilidade e especificidade do primeiro ponto, consideram-se apenas as respostas na categoria (1) como positivas. Para o segundo ponto, consideram-se as categorias (1) e (2) e assim sucessivamente. Para um experimento com 5 classificações, obtém-se 4 pontos. A curva ROC deve passar, também, pelos pontos (0,0) e (1,1). Após determinados os pontos, a curva é ajustada utilizando-se o método de máxima verossimilhança.

Em qualquer método, considerando que os valores do teste têm distribuição normal para cada uma das duas subpopulações (*Doente e Saudável*), três casos podem ocorrer:

1. não há sobreposição entre as distribuições: existe um ponto de corte que distingue completamente as duas subpopulações. É o teste ideal.

2. as distribuições não diferem: têm médias e desvios padrão iguais; obviamente, o resultado do teste não pode discriminar os dois subgrupos.
3. há sobreposição parcial entre as distribuições: os erros serão inevitáveis (alguns indivíduos doentes terão resultado do teste negativo e alguns indivíduos saudáveis terão resultado do teste positivo), qualquer que seja o ponto de corte definido. É o que mais freqüentemente ocorre.

A Figura 4.5 ilustra a distribuição dos indivíduos e a curva ROC para um teste ideal. Esta curva passa no ponto (0, 1).

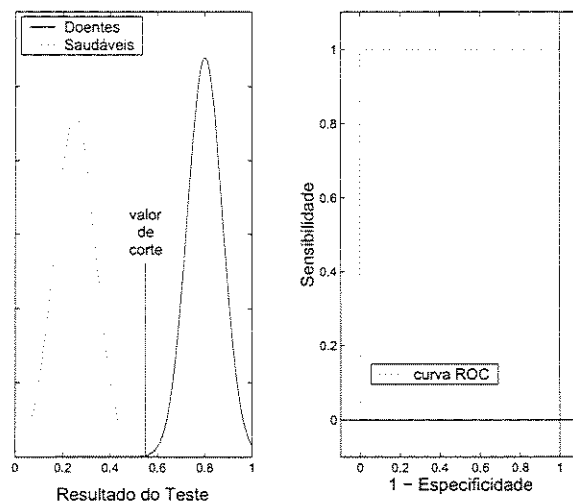


Fig. 4.5: Distribuição dos indivíduos doentes e saudáveis em relação ao resultado do teste e a curva ROC correspondente.

Quando não há discriminação entre os grupos, o gráfico da curva ROC é a bissetriz. Nesse caso $\frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{p(FP)}{p(\bar{D})}$. Como $p(D)$ e $p(\bar{D})$ são iguais a 1, pois são dadas pela área abaixo da função densidade de probabilidade das populações *Doente* e *Saudável*, respectivamente, tem-se $p(VP) = p(FP)$ e, portanto, representa situações nas quais a informação do teste não é melhor que o acaso.

Então, qualquer teste razoável de diagnóstico tem a curva ROC entre estes dois extremos (a bissetriz e a curva que passa pelo ponto (0,1)), pois a probabilidade de verdadeiro positivo deve exceder a probabilidade de falso positivo para todo ponto ao longo da curva.

Cada ponto ao longo da curva ROC corresponde a um valor particular da sensibilidade/especificidade relativas a um ponto de corte do teste. Entretanto, para usar o teste em uma determinada situação, um ponto de corte deve ser escolhido.

4.2.3 Escolha do ponto de corte

A curva ROC pode ser usada para selecionar um limiar de decisão, ou seja, um ponto de corte no resultado do teste. A seleção de uma combinação ótima entre sensibilidade (FVP) e especificidade

(FVN) é relativa e depende do que se pretende do teste. Se um teste é feito com o propósito de identificação da doença, então um ponto de corte com alta sensibilidade deve ser selecionado. Para confirmar a doença, os casos positivos identificados serão testados novamente. Neste segundo teste, alta especificidade será exigida³⁶.

Cada ponto ao longo da curva ROC representa um possível critério de decisão. Se for adotado um critério muito rigoroso ao escolher o ponto de corte, as probabilidades de falso positivo e verdadeiro positivo serão muito baixas e, portanto, o ponto escolhido estará próximo ao ponto (0,0). Por outro lado, se for adotado um critério muito brando, as probabilidades de verdadeiro positivo e falso positivo poderão ser muito altas e o ponto estará próximo ao ponto (1,1). Dessa forma, pode-se dizer que a curva ROC representa todos os critérios de decisão, entre esses dois extremos⁹³.

Uma maneira simples para escolher o ponto de corte é calcular uma nova medida denominada *eficiência*, que é a média aritmética entre sensibilidade e especificidade⁷⁶,

$$Eficiência(k) = \frac{Sensibilidade(k) + Especificidade(k)}{2}. \quad (4.6)$$

Também pode ser escolhido o ponto da curva que apresentar o maior resultado da multiplicação desses parâmetros. Esse ponto costuma ser aquele mais distante da bissetriz²². A bissetriz representa situações onde as frações verdadeiro positivo e falso positivo são iguais e, portanto, a informação do teste pode ser ignorada e a classificação pode ser feita de forma aleatória.

Antes de decidir sobre o ponto de corte, ou seja, decidir sobre a combinação sensibilidade/especificidade mais apropriada para uma aplicação particular do teste, é necessário ponderar sobre o custo-benefício das classificações falso positivo e falso negativo. Determinar custos para FN (caso não detectado) e FP (paciente saudável classificado como doente) é uma tarefa complexa, pois os custos podem ser financeiros ou de saúde e podem ser vistos da perspectiva do paciente, dos planos de saúde, dos dependentes, da sociedade e outros¹⁰⁵.

Por exemplo, se a doença é grave mas existe terapia disponível capaz de curar o paciente então é melhor diminuir o número de resultados falso negativos, ou seja, o custo relativo de um resultado falso negativo é muito maior que o custo de um resultado falso positivo. Nesse caso, a razão sensibilidade/especificidade deverá favorecer a sensibilidade ao invés da especificidade. Por outro lado, se a doença não é grave mas a terapia disponível tem custos altos (efeitos colaterais ou mesmo custos financeiros), o custo relativo de resultados falso positivos é maior que o custo de resultados falso negativos. Nesse caso, deve-se aumentar a especificidade.

Para encontrar a proporção ótima entre sensibilidade e especificidade, Zweig & Campbell¹⁰⁵ sugerem incorporar, além do custo, a prevalência da doença na população de interesse e calcular o coeficiente

$$m = \frac{\text{Custo dos Falso Positivos}}{\text{Custo dos Falso Negativos}} \cdot \frac{1 - P}{P}, \quad (4.7)$$

onde P é a prevalência da doença e é dada por

$$P = \frac{\text{número de indivíduos doentes}}{\text{número total de casos avaliados}}.$$

O ponto ótimo é aquele no qual uma reta com inclinação m toca a curva ROC. A Figura 4.6 mostra um exemplo de curva ROC não paramétrica (para identificar doença coronária num grupo de homens

utilizando a razão HDL/colesterol total), na qual a reta com inclinação $m = 0,75$ corresponde a uma razão de custo entre FP e FN igual a $1/4$ e prevalência igual a $0,20$. Alterando a prevalência ou o custo, a inclinação da reta muda. Se a prevalência fosse $0,10$ ao invés de $0,20$ ou se o custo fosse $3/4$ ao invés de $1/4$, então $m = 2,25$.

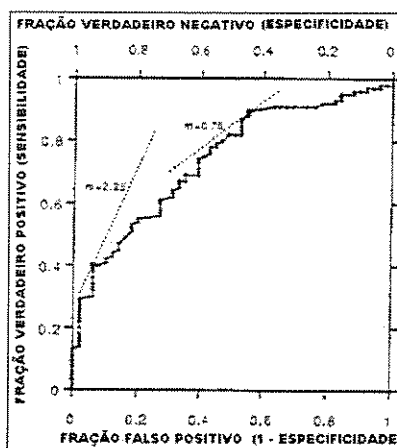


Fig. 4.6: Curva ROC não-paramétrica da razão HDL para colesterol total, mostrando pontos de corte “ótimos” para dois conjuntos de prevalência e custos, modificada de Zweig & Campbell¹⁰⁵.

Para um determinado ponto de corte, uma maneira de avaliar o poder de discriminação de um teste de diagnóstico é utilizar as medidas de sensibilidade e especificidade. Porém, um índice comumente usado para medir o desempenho do teste é calculado utilizando-se todos os pontos de corte que são retratados pela curva ROC. Esse índice é a área sob a curva ROC.

4.2.4 Área sob a curva ROC

A área sob a curva ROC não depende da prevalência da doença. Essa medida varia entre 1, quando há perfeita separação dos valores do teste nas duas populações, e 0,5, quando não há diferença entre as distribuições dos resultados do teste nos dois grupos. Para que esse valor possa ser considerado como uma medida de desempenho do teste, nem a natureza (simétrica, assimétrica à direita ou à esquerda), nem a forma exata da distribuição (gaussiana, exponencial negativa, gama, entre outras) precisam ser explicitamente determinadas³⁸.

Para interpretar a área sob a curva ROC, Bamber⁶ observa que o gráfico da curva ROC é uma rotação do gráfico de dominância ordinal (DO).

Gráfico de Dominância Ordinal

Sejam X e Y duas variáveis aleatórias e k uma constante arbitrária. Considere-se um gráfico no qual cada ponto tem abscissa igual à probabilidade $p(X \leq k)$ e ordenada igual à probabilidade $p(Y \leq k)$. O gráfico construído para todos os valores de $k \in (-\infty, \infty)$ é denominado gráfico de dominância ordinal para X e Y ou gráfico $DO(X, Y)$.

Quando X e Y são variáveis discretas, o gráfico consiste de um número finito de pontos, com os extremos iguais a $(0,0)$ e $(1,1)$. Se X e Y são variáveis contínuas, o gráfico $DO(X, Y)$ é uma curva contínua de $(0,0)$ a $(1,1)$.

Seja $k_1, k_2, \dots, k_m$ um conjunto ordenado de valores para os quais as variáveis aleatórias independentes, X ou Y , têm probabilidade diferente de zero, e k_0 um valor arbitrário menor que k_1 . A área limitada pelo quadrado unitário, acima da curva de dominância ordinal, é equivalente à área definida pela regra do trapézio. Considerando a área A_i do trapézio indicado na Figura 4.7, tem-se

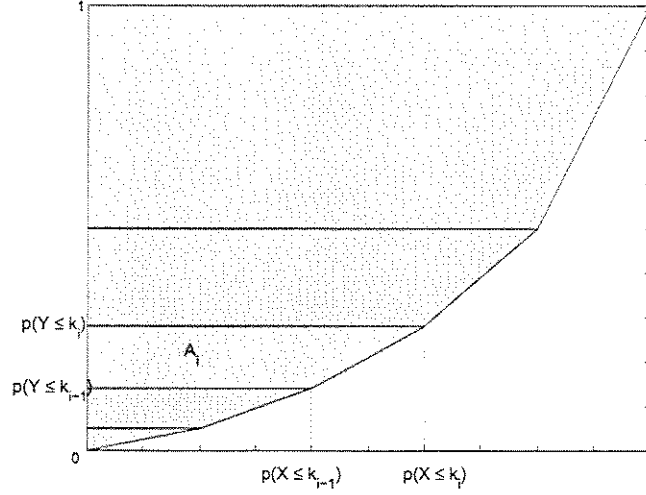


Fig. 4.7: Representação do cálculo da área acima da curva $DO(X, Y)$.

$$A_i = \frac{1}{2} [p(Y \leq k_i) - p(Y \leq k_{i-1})] [p(X \leq k_i) + p(X \leq k_{i-1})]$$

$$A_i = p(Y = k_i) \left[\frac{1}{2} (p(X \leq k_i) + p(X \leq k_{i-1})) \right]$$

$$A_i = p(Y = k_i) \left[\frac{1}{2} p(X = k_i) + p(X \leq k_{i-1}) \right]$$

Então, como a área total $A(X, Y)$ é a soma das áreas dos trapézios, tem-se:

$$A(X, Y) = \sum_{i=1}^m p(Y = k_i) p(X \leq k_{i-1}) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m p(Y = k_i) p(X = k_i)$$

$$A(X, Y) = p(X < Y) + \frac{1}{2} p(X = Y).$$

Quando X e Y são contínuas, $p(X = Y) = 0$. Daí,

$$A(X, Y) = p(X < Y).$$

Se o gráfico for construído tendo no eixo horizontal $P(X \geq k)$ e no eixo vertical $P(Y \geq k)$ para todos os valores da constante k quando X e Y são contínuas ou discretas finitas, então ele será idêntico ao gráfico de dominância ordinal com rotação de 180° .

Área sob a curva ROC

Supondo conhecidas as distribuições das populações *Doente* e *Saudável* de acordo com o resultado do teste, sensibilidade e especificidade são definidas por (4.4) e (4.5) respectivamente. Dessa forma, no gráfico da curva ROC, o eixo das abscissas representa $1 - p(VN) = p(FP)$ e o eixo das ordenadas, $p(VP)$.

Sejam X_D e X_S as variáveis aleatórias contínuas que representam os resultados do teste nas populações *Doente* e *Saudável*, respectivamente, e seja k um ponto de corte. Então

$$p(VP) = p(X_D \geq k)$$

e

$$p(FP) = p(X_S \geq k).$$

O gráfico da curva ROC, representado na Figura 4.8, é uma rotação do gráfico de dominância ordinal e, portanto, a área abaixo da curva ROC é idêntica à área acima do gráfico $DO(X, Y)$.

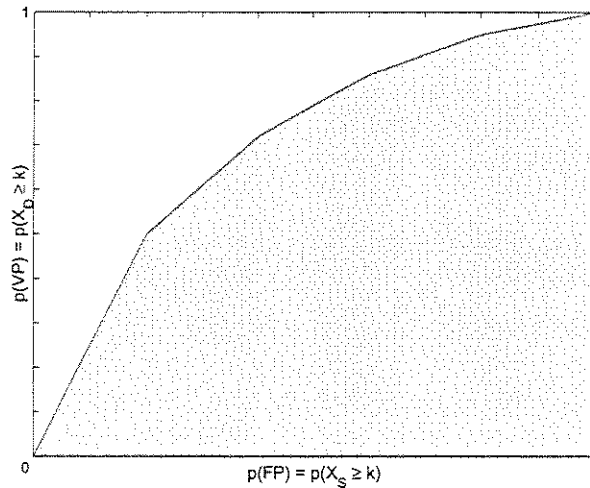


Fig. 4.8: Exemplo de curva ROC.

Como X_D e X_S são contínuas,

$$\text{Área sob a curva ROC} = p[X_D > X_S].$$

Quando o resultado do teste está num intervalo contínuo e é considerado *Positivo* para valores maiores do que o ponto de corte, a área sob a curva ROC é interpretada como a probabilidade de que, dados dois indivíduos da população estudada, um doente e outro saudável, seja maior o resultado do teste para o primeiro que para o segundo. Isso não significa que um resultado positivo ocorra com probabilidade igual a área nem que um resultado positivo esteja associado com a doença num percentual igual ao valor da área¹⁰⁵.

Hanley & McNeil³⁸ mostram que a área sob a curva ROC é igual ao valor estimado pela estatística não paramétrica de Wilcoxon.

A estatística de Wilcoxon W é geralmente utilizada para testar se os níveis de alguma variável quantitativa x , numa população A , tende a ser maior que numa segunda população B , sem admitir qualquer distribuição de x nas duas populações. A hipótese nula é que x não discrimina, ou seja,

$$\theta = p[x_A > x_B] = 0,5.$$

Para x ser bom discriminador, essa probabilidade deve estar próxima de 1. Considerando uma amostra infinita e uma curva suave, a quantidade W pode ser considerada como uma estimativa da área sob a curva ROC.

Quando se tem resultados para dois ou mais testes, as curvas ROC podem ser colocadas no mesmo gráfico e a área sob elas pode ser utilizada para compará-los.

Comparação de testes

A comparação entre testes de diagnóstico é freqüente em laboratórios clínicos¹⁰⁵. Dois ou mais testes podem ser aplicados nos mesmos indivíduos ou em indivíduos diferentes para cada teste. O primeiro caso é mais comum.

As curvas ROC construídas para dois ou mais testes diferentes podem diferir em forma, podem se interceptar, ou ainda, podem ter a mesma área. Portanto, é aconselhável visualizar o desempenho do teste para todos os pontos de corte através das curvas ROC.

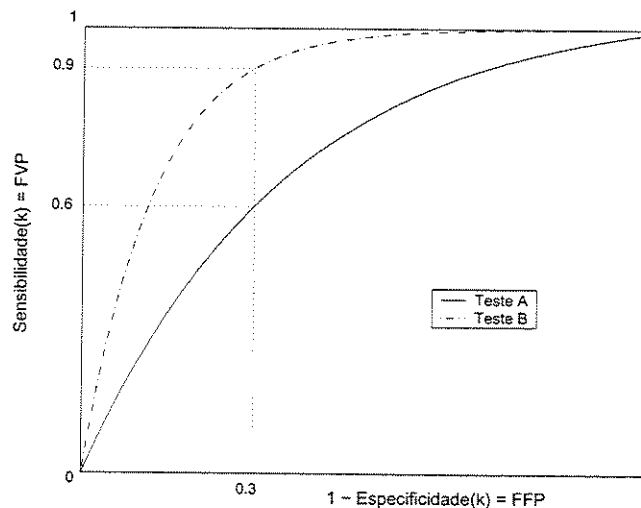


Fig. 4.9: Curvas ROC representando dois testes: A e B.

A Figura 4.9 mostra duas curvas ROC hipotéticas que representam diferentes testes, com diferentes capacidades de discriminação. Tal fato pode ser visto facilmente se for tomada, por exemplo, uma probabilidade de falso positivo igual a 0,3. A probabilidade de verdadeiro positivo é, então, 0,6 e 0,9 para os testes A e B, respectivamente. A mesma ordem das curvas é válida para qualquer probabilidade de falso positivo escolhida.

Outra maneira de se verificar o desempenho dos testes representados por essas curvas é comparar as áreas sob as curvas ROC. Quando as curvas não se interceptam, a maior área implica melhor teste⁹³.

Pode ocorrer que, para dois testes, para alguns pontos de corte, um deles tenha melhor desempenho que o outro, mas, em outros pontos, o contrário é verdadeiro. Isso é comum em testes de medicina¹¹. Para investigar se isso ocorre, deve-se procurar a intersecção que representa o ponto de corte no qual o desempenho para os dois testes é o mesmo e analisar a forma da curva. Pode ocorrer de ambas as curvas ROC terem a mesma área. Ver Figura 4.10.

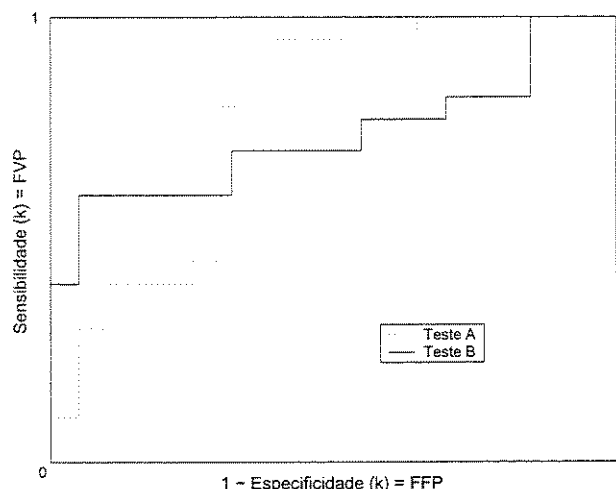


Fig. 4.10: Curvas ROC representando dois testes: A e B.

Existem vários métodos estatísticos para comparação de áreas sob curvas ROC derivadas da mesma amostra de pacientes³⁹ ou de amostras diferentes¹¹.

4.3 Considerações finais

Embora a análise da curva ROC seja amplamente reconhecida em medicina como uma ferramenta poderosa para a avaliação de testes de diagnóstico, ela tem algumas limitações. Qualquer análise, envolvendo sensibilidade e especificidade, requer um padrão-ouro, com o qual o teste a ser avaliado possa ser comparado. Somente em poucos casos têm-se à disposição um verdadeiro padrão “ouro”. Na maioria das vezes, um novo e imperfeito teste é comparado com outro, também imperfeito, num grau possivelmente desconhecido⁷².

Outra limitação metodológica é que as curvas ROC são úteis somente em cenários nos quais a condição clínica está presente ou ausente. Em situações mais comuns, onde há multiplicidade de condições clínicas, ou seja, onde o teste não pode ter um resultado dicotômico, generalizações da curva ROC são exigidas.

No próximo capítulo será apresentada uma metodologia alternativa para a curva ROC, combinando a metodologia clássica com a teoria dos conjuntos *fuzzy*.

Capítulo 5

Metodologia ROC *fuzzy*

5.1 Introdução

A construção da curva ROC é uma importante ferramenta para a análise de testes de diagnóstico quando se deseja investigar resultados dicotômicos: saudável ou doente, positivo ou negativo, benigno ou maligno e outros.

Muitas vezes, força-se tal classificação dicotômica para se dizer que um sinal está presente ou ausente. Por exemplo, diz-se que um paciente está com febre se a temperatura do corpo está acima de $37,5^{\circ}C$ e, sem febre, se está abaixo. Quando se determina um ponto de corte, neste caso $37,5^{\circ}C$, para distinguir os pacientes com e sem febre, a realidade está sendo simplificada, pois há diversos graus de febre e uma classificação que considerasse esses graus descreveria melhor a situação.

Em medicina, muitos conceitos são imprecisos e essa imprecisão deve ser considerada sob o risco de se produzir um modelo distorcido forçando uma classificação dicotômica. A teoria dos conjuntos *fuzzy* fornece ferramentas que permitem preservar a imprecisão evitando a perda de informações.

O objetivo deste capítulo é apresentar uma metodologia para construção da curva ROC para testes de diagnóstico, nos quais os resultados não são binários, utilizando a teoria dos conjuntos *fuzzy*.

5.2 Metodologia *fuzzy* para a curva ROC

Como já foi mencionado na seção (4.2), para avaliar um teste de diagnóstico, é necessário definir um padrão-ouro, que dará o verdadeiro diagnóstico, o qual será utilizado como referência para comparar com o resultado do teste. Com esse procedimento, o indivíduo submetido ao teste pode ser classificado numa das seguintes categorias: verdadeiro positivo, falso positivo, verdadeiro negativo ou falso negativo.

Quando o padrão-ouro não permite uma classificação dicotômica, pode-se pensar em descrevê-lo por um conjunto *fuzzy*, isto é, por meio de uma função de pertinência ao conjunto *fuzzy* *Doente*. Essa função pode ser construída baseando-se em dados estatísticos e/ou conhecimento de especialistas.

Seja **I** um conjunto de indivíduos, **X** o conjunto dos resultados do teste dos indivíduos pertencentes ao conjunto **I** e seja **Y** o conjunto dos verdadeiros diagnósticos, dados pelo padrão-ouro, dos indivíduos de **I**. O subconjunto *fuzzy* *D* de **Y** é o conjunto de pares ordenados definido por:

$$D = \{(y, \mu_D(y)) | y \in Y \text{ e } \mu_D : Y \rightarrow [0, 1]\},$$

onde $\mu_D(y)$ denota o grau de pertinência do indivíduo com diagnóstico y ao conjunto *Doente*.

O complementar $\overline{D}$ do conjunto fuzzy D , com respeito ao universo de discurso Y , é definido por

$$\overline{D} = \{(y, \mu_{\overline{D}}(y)) | \mu_{\overline{D}}(y) = 1 - \mu_D(y)\}, \quad \forall y \in Y.$$

Será considerado aqui que o complementar do conjunto fuzzy *Doente* é o conjunto fuzzy *Saudável*. Assim, $\mu_{\overline{D}}(y)$ denota o grau de pertinência do indivíduo com diagnóstico y ao conjunto *Saudável*.

O resultado do teste também pode ser *Positivo* ou *Negativo* com um determinado grau de certeza, ou seja, pode ser dado por meio de uma função de pertinência para o conjunto fuzzy *Positivo*, o qual é definido por

$$P = \{(x, \mu_P(x)) | x \in X \text{ e } \mu_P : X \rightarrow [0, 1]\},$$

onde $\mu_P(x)$ denota o grau de pertinência do indivíduo com resultado do teste x ao conjunto *Positivo*.

Seu complementar $\overline{P}$ é definido por

$$\overline{P} = \{(x, \mu_{\overline{P}}(x)) | \mu_{\overline{P}}(x) = 1 - \mu_P(x)\}, \quad \forall x \in X,$$

onde $\mu_{\overline{P}}(x)$ denota o grau de pertinência do indivíduo com resultado do teste x ao conjunto *Negativo*.

As funções de pertinência para o padrão-ouro e resultado do teste devem ser reduzidas às funções características (contradomínio em $\{0, 1\}$), quando esses são binários, pois os casos fuzzy são extensões dos casos clássicos (ou, alternativamente, o caso clássico é um caso especial do caso fuzzy).

Quando se quer avaliar um teste, os indivíduos são, primeiramente, classificados de acordo com o padrão-ouro definido e, depois, submetidos ao teste. Assim, a cada indivíduo, cujo verdadeiro diagnóstico é conhecido, corresponderá um valor do resultado do teste. Então, o universo de discurso para o resultado do teste e para o padrão-ouro será o mesmo, X .

Quando o resultado do teste e/ou o padrão-ouro é fuzzy, tem-se o grau de pertinência do indivíduo em cada uma das categorias mencionadas anteriormente: verdadeiro positivo, falso negativo, verdadeiro negativo ou falso positivo. Parasuraman e colaboradores⁶⁵ definem essa pertinência valendo-se dos operadores máximo e mínimo.

No caso clássico, onde $\mu_P(x)$ toma o valor 0 se o teste é *Negativo* ou 1 se o teste é *Positivo* e $\mu_D(x)$ toma o valor 0 se o verdadeiro diagnóstico, dado pelo padrão-ouro, é *Saudável* ou 1 se o verdadeiro diagnóstico é *Doente*, as quatro categorias estão especificadas na Tabela 4.1.

Para que o indivíduo seja classificado corretamente pelo teste, de acordo com o padrão-ouro, ele deve pertencer ao conjunto D e, também, ao conjunto P ou ao conjunto $\overline{D}$ e ao conjunto $\overline{P}$. Matematicamente, tem-se:

$$VP = D \cap P$$

$$VN = \overline{D} \cap \overline{P}$$

onde VP é o conjunto *Verdadeiro Positivo* e VN o conjunto *Verdadeiro Negativo*. Como D e P são subconjuntos fuzzy de X , então VP e VN são, também, subconjuntos fuzzy de X , cujas funções de pertinência são, respectivamente, μ_{VP} e μ_{VN} e

$$\mu_{VP}(x) = \mu_{(D \cap P)}(x) = \min[\mu_D(x), \mu_P(x)] \quad (5.1)$$

$$\begin{aligned}
\mu_{VN}(x) &= \mu_{(\overline{D} \cap \overline{P})}(x) = \min[\mu_{\overline{D}}(x), \mu_{\overline{P}}(x)] \\
&= \min[1 - \mu_D(x), 1 - \mu_P(x)], \quad \forall x \in \mathbf{X}.
\end{aligned} \tag{5.2}$$

Se o indivíduo pertence a um dos conjuntos mas não pertence ao outro, é classificado como falso positivo *FP* ou falso negativo *FN*. Esses conjuntos são dados por:

$$FP = P \cap \overline{D} = P - D \cap P$$

$$FN = \overline{P} \cap D = \overline{P} - \overline{D} \cap \overline{P}$$

e as funções de pertinência são

$$\mu_{FP}(x) = \mu_P(x) - \min[\mu_P(x), \mu_D(x)] \tag{5.3}$$

$$\mu_{FN}(x) = \mu_{\overline{P}}(x) - \min[\mu_{\overline{P}}(x), \mu_{\overline{D}}(x)]. \tag{5.4}$$

Em (5.3) podem ser considerados dois casos:

(a) $\mu_P(x) \leq \mu_D(x)$, então

$$\mu_{FP}(x) = \mu_P(x) - \mu_P(x) = 0$$

(b) $\mu_P(x) > \mu_D(x)$, então

$$\mu_{FP}(x) = \mu_P(x) - \mu_D(x)$$

De (a) e (b), a função de pertinência para o conjunto *FP* pode ser escrita como:

$$\mu_{FP}(x) = \max[\mu_P(x) - \mu_D(x), 0], \quad \forall x \in \mathbf{X}. \tag{5.5}$$

Da mesma forma, em (5.4), podem ser considerados dois casos:

(a) $\mu_{\overline{P}}(x) \leq \mu_{\overline{D}}(x)$, então

$$\mu_{FN}(x) = \mu_{\overline{P}}(x) - \mu_{\overline{P}}(x) = 0$$

(b) $\mu_{\overline{P}}(x) > \mu_{\overline{D}}(x)$, então

$$\mu_{FN}(x) = \mu_{\overline{P}}(x) - \mu_{\overline{D}}(x) = \mu_D(x) - \mu_P(x)$$

De (a) e (b), a função de pertinência para o conjunto *FN* pode ser escrita como:

$$\mu_{FN}(x) = \max[\mu_D(x) - \mu_P(x), 0], \quad \forall x \in \mathbf{X}. \tag{5.6}$$

Se $D = P$, o teste classifica corretamente todos os indivíduos submetidos a ele e

$$\mu_{VP}(x) = \mu_P(x) = \mu_D(x),$$

$$\mu_{VN}(x) = 1 - \mu_D(x) = 1 - \mu_P(x) \quad \text{e}$$

$$\mu_{FP}(x) = \mu_{FN}(x) = 0, \quad \forall x \in \mathbf{X}.$$

Quando $D \neq P$, as categorias de erro FP e FN devem refletir o grau de superestimação ou subestimação do resultado do teste com relação ao padrão-ouro. Se, para um indivíduo, o padrão-ouro é mais próximo à certeza de positivo do que o teste, então sua pertinência ao conjunto FN deve ser diferente de zero, mas não deve ter qualquer pertinência ao conjunto FP , ou seja:

$$\mu_D(x) > \mu_P(x) \Rightarrow \mu_{FN}(x) \neq 0 \text{ e } \mu_{FP}(x) = 0.$$

Por outro lado, se o padrão-ouro estiver mais próximo à certeza de negativo do que o teste, tem-se

$$\mu_D(x) < \mu_P(x) \Rightarrow \mu_{FP}(x) \neq 0 \text{ e } \mu_{FN}(x) = 0.$$

Seja, por exemplo, o resultado de um teste dado por uma função de pertinência a um conjunto *fuzzy*, $0 \leq \mu_P(x) \leq 1$, e o padrão-ouro, também descrito por meio de uma função de pertinência, $0 \leq \mu_D(x) \leq 1$. A Tabela 5.1 contém alguns possíveis valores de $\mu_P(x)$ e $\mu_D(x)$ e a classificação nas quatro categorias.

Teste $\mu_P(x)$	Padrão-ouro $\mu_D(x)$	$\mu_{VP}(x)$	$\mu_{FP}(x)$	$\mu_{VN}(x)$	$\mu_{FN}(x)$
0,7	0,8	0,7	0	0,2	0,1
0,2	0,1	0,1	0,1	0,8	0
0,3	0,3	0,3	0	0,7	0
0,9	0,8	0,8	0,1	0,1	0
0,9	0,1	0,1	0,8	0,1	0
0,1	0,4	0,1	0	0,6	0,3

Tab. 5.1: Tabela verdade para o caso *fuzzy* construída com dados hipotéticos.

Seja $\mu_D(x) = 0,8$ e $\mu_P(x) = 0,7$. Isso quer dizer que o padrão-ouro indica fortemente a doença (pertinência de 0,8 ao conjunto *Doente*), mas não absolutamente e o teste responde que a doença está presente com uma pertinência de 0,7 ao conjunto *Positivo*. Aplicando as equações (5.1) a (5.6), as quatro categorias têm os seguintes resultados: $\mu_{VP}(x) = 0,7$, $\mu_{FP}(x) = 0$, $\mu_{VN}(x) = 0,2$ e $\mu_{FN}(x) = 0,1$, indicando que o indivíduo com diagnóstico x tem a doença, mas, diferente do caso clássico, há também uma pertinência à categoria FN representando o fato de que o teste é mais fraco, ou seja, subestima o grau de doença do indivíduo. O grau de pertinência à categoria VN também é diferente de zero, refletindo uma pequena pertinência ao conjunto *Saudável*, o que indica não poder afirmar, com certeza, que o indivíduo está doente.

Deve-se observar que, quando se opta por um resultado binário, 0 ou 1, a tabela verdade (5.1) será revertida na tabela verdade clássica (4.1).

No caso clássico, $\mu_{VP}(x) + \mu_{FN}(x) = 1$ ou $\mu_{VN}(x) + \mu_{FP}(x) = 1$ indica que o indivíduo ou pertence ao conjunto dos doentes ou ao conjunto dos saudáveis. No caso *fuzzy*, como o indivíduo pertence aos conjuntos *Doente* e *Saudável* com algum grau de pertinência, que pode ser diferente de 1, tem-se:

$$\mu_{VP}(x) + \mu_{FN}(x) = \min[\mu_P(x), \mu_D(x)] + \max[\mu_D(x) - \mu_P(x), 0]$$

considerando dois casos:

(a) $\mu_P(x) \geq \mu_D(x)$, então

$$\mu_{VP}(x) + \mu_{FN}(x) = \mu_D(x) + 0 = \mu_D(x)$$

(b) $\mu_P(x) < \mu_D(x)$, então

$$\mu_{VP}(x) + \mu_{FN}(x) = \mu_P(x) + \mu_D(x) - \mu_P(x) = \mu_D(x)$$

de (a) e (b), tem-se

$$\mu_{VP}(x) + \mu_{FN}(x) = \mu_D(x).$$

Tem-se, também,

$$\mu_{VN}(x) + \mu_{FP}(x) = \min[1 - \mu_P(x), 1 - \mu_D(x)] + \max[\mu_P(x) - \mu_D(x), 0]$$

considerando dois casos:

(a) $\mu_P(x) > \mu_D(x)$, então

$$\mu_{VN}(x) + \mu_{FP}(x) = 1 - \mu_P(x) + \mu_P(x) - \mu_D(x) = 1 - \mu_D(x) = \mu_{\overline{D}}(x)$$

(b) $\mu_P(x) \leq \mu_D(x)$, então

$$\mu_{VN}(x) + \mu_{FP}(x) = 1 - \mu_D(x) + 0 = \mu_{\overline{D}}(x)$$

de (a) e (b), tem-se

$$\mu_{VN}(x) + \mu_{FP}(x) = \mu_{\overline{D}}(x).$$

portanto,

$$\mu_{VP}(x) + \mu_{FP}(x) + \mu_{VN}(x) + \mu_{FN}(x) = \mu_D(x) + \mu_{\overline{D}}(x) = 1.$$

Isso significa que a união das quatro categorias é igual a 1, pois representa o universo de resultados possíveis.

No caso clássico, as medidas de desempenho de um teste: sensibilidade e especificidade são definidas pelas equações (4.2) e (4.3). Se as funções densidade de probabilidade das populações *Doente* e *Saudável* são conhecidas, essas medidas podem ser calculadas por (4.4) e (4.5). Quando se descreve o resultado do teste e/ou o padrão-ouro por conjuntos *fuzzy*, a pertinência dos elementos ao conjunto é considerada e essas fórmulas devem ser reinterpretadas para incorporar essa pertinência.

Sejam μ_P e μ_D as funções de pertinência aos conjuntos *Positivo* e *Doente*, onde o primeiro representa o resultado do teste a ser avaliado e o segundo representa o padrão-ouro. O contradomínio da função de pertinência é o conjunto $\{0,1\}$ quando o conjunto que ela representa é clássico e é o intervalo $[0, 1]$ quando o conjunto é *fuzzy*. Tem-se, então, 4 casos a serem considerados, que serão detalhados nas seções seguintes:

1. Resultado do teste e padrão-ouro clássico:

$$\mu_P : X \rightarrow \{0, 1\} \quad \text{e} \quad \mu_D : X \rightarrow \{0, 1\}$$

2. Resultado do teste *fuzzy* e padrão-ouro clássico:

$$\mu_P : X \rightarrow [0, 1] \quad \text{e} \quad \mu_D : X \rightarrow \{0, 1\}$$

3. Resultado do teste clássico e padrão-ouro *fuzzy*:

$$\mu_P : X \rightarrow \{0, 1\} \quad \text{e} \quad \mu_D : X \rightarrow [0, 1]$$

4. Resultado do teste e padrão-ouro *fuzzy*:

$$\mu_P : X \rightarrow [0, 1] \quad \text{e} \quad \mu_D : X \rightarrow [0, 1].$$

5.2.1 Resultado do teste e padrão-ouro clássico

Sensibilidade e especificidade são características de um teste e de um critério de posicionamento do valor de corte. Quando o resultado do teste é clássico, o valor de corte é uma constante e μ_P é a função característica

$$\mu_P(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \geq k \\ 0 & \text{se } x < k, \end{cases}$$

onde k é o ponto de corte escolhido.

Sendo o padrão-ouro clássico, μ_D é a função característica

$$\mu_D(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in D \\ 0 & \text{se } x \in \overline{D}. \end{cases}$$

As medidas de sensibilidade e especificidade são calculadas para cada ponto de corte k ,

$$\text{Sensibilidade}(k) = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VP}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_{VP}(x_i) + \sum_{i=1}^n \mu_{FN}(x_i)} = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VP}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_D(x_i)}, \quad (5.7)$$

$$\text{Especificidade}(k) = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VN}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_{VN}(x_i) + \sum_{i=1}^n \mu_{FP}(x_i)} = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VN}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_{\overline{D}}(x_i)}, \quad (5.8)$$

onde x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo submetido a ele e n é o número total de indivíduos da população estudada.

As pertinências a cada categoria VP , VN , FP e FN são dadas pelas equações (5.1) a (5.6). Nesse caso, $\mu_{VP}(x_i)$, $\mu_{VN}(x_i)$, $\mu_{FP}(x_i)$ e $\mu_{FN}(x_i)$ assumem os valores 0 ou 1. Assim, (5.7) e (5.8) equivalem a (4.2) e (4.3), respectivamente.

Para a construção da curva ROC, encontram-se as medidas de sensibilidade e especificidade variando o ponto de corte no intervalo de resultado do teste. Para cada ponto, plota-se (1-Especificidade) no eixo das abscissas e sensibilidade no eixo das ordenadas. Essa é a curva ROC clássica descrita no capítulo anterior.

Se, ao invés de um resultado positivo ou negativo, o teste apresentar mais informações, como positivo com um certo grau e negativo com um certo grau, serão adotados conjuntos *fuzzy Positivo* e *Negativo* para indicar o resultado e, nesse caso, o resultado será denominado *fuzzy*.

5.2.2 Resultado do teste *fuzzy* e padrão-ouro clássico

Quando o resultado do teste é *fuzzy*, isto é, dado por uma função de pertinência, pode-se encontrar as medidas de sensibilidade e especificidade considerando essa função de pertinência como o valor de corte para o teste.

No caso clássico, os indivíduos com valores do resultado do teste maiores que o ponto de corte são classificados no conjunto *Positivo* com grau de pertinência igual a 1 e os indivíduos que têm resultado do teste menores que o ponto de corte são classificados no conjunto *Positivo* com grau de pertinência igual a 0. No caso *fuzzy*, qualquer que seja o valor do resultado do teste, os indivíduos são classificados no conjunto *Positivo* com grau de pertinência dado pela função μ_P , ou seja, os indivíduos pertencem ao conjunto *fuzzy Positivo* com graus entre 0 e 1.

Se o padrão-ouro é clássico, a população estudada é classificada em duas categorias: *Doente* ou *Saudável* e esses conjuntos podem ser representados por uma função característica. Seja μ_D a função característica do conjunto *Doente*,

$$\mu_D(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in D \\ 0 & \text{se } x \in \bar{D}. \end{cases}$$

Assim,

$$\text{Sensibilidade}(\mu_P) = \frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VP}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_D(x_i)}, \quad (5.9)$$

$$\text{Especificidade}(\mu_P) = \frac{p(VN)}{p(\bar{D})} = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VN}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_{\bar{D}}(x_i)}, \quad (5.10)$$

onde x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo e n é o número total de indivíduos da população.

Utilizando-se a função de pertinência ao conjunto *Positivo* como ponto de corte, encontra-se um valor para a sensibilidade e um para a especificidade do teste. Tal como no caso em que o ponto de corte é uma constante, há interesse em variar esse limiar para verificar o que ocorre com essas medidas. Portanto, deve-se verificar se, variando a função de pertinência, não há considerável aumento de sensibilidade com pouca perda de especificidade ou vice-versa. Para tanto, constrói-se a curva ROC variando a função de pertinência em todo o intervalo do resultado do teste.

Por exemplo, sejam os cortes *fuzzy* e dados pela família de funções de pertinência

$$\mu_{P_j}(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq x \leq k_j - \delta \\ \frac{x - k_j + \delta}{2\delta} & \text{se } k_j - \delta \leq x \leq k_j + \delta \\ 1 & \text{se } k_j + \delta \leq x \leq 1 \end{cases} \quad (5.11)$$

onde os valores do resultado do teste x_i estão no intervalo $[0, 1]$.

Variando k_j , no intervalo $[0, 1]$, tem-se os possíveis “pontos de corte” dados pela função μ_{P_j} . Também é possível variar a inclinação da reta $\frac{1}{2\delta}$. (Ver Figura 5.1). Variando a inclinação da reta, quando $\delta \rightarrow 0$, $x \rightarrow k_j$, a função de pertinência ao conjunto *fuzzy Positivo*, que está sendo empregada como ponto de corte, se reduz a

$$\mu_{P_j}(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq x < k_j \\ 1 & \text{se } k_j \leq x \leq 1, \end{cases}$$

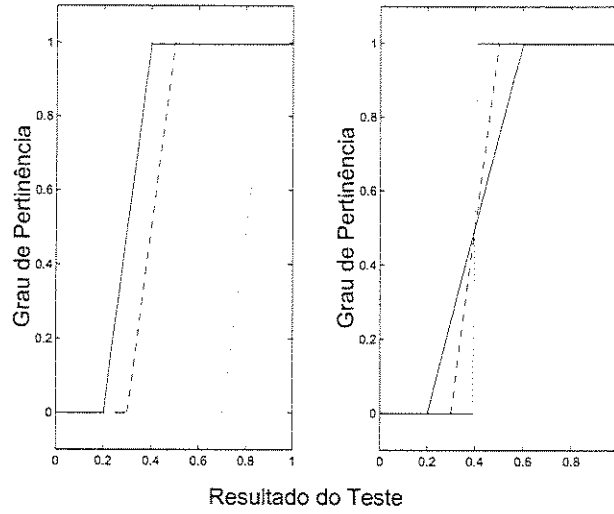


Fig. 5.1: Algumas funções de pertinência μ_{P_j} para o resultado do teste. À esquerda, variando k_j e à direita, variando δ .

ou seja, ao ponto de corte dado por um número real, k_j , como no caso clássico.

Dessa forma é possível calcular as medidas de sensibilidade e especificidade variando a função de pertinência em todo o intervalo do teste e, assim, traçar a curva ROC.

Deve-se ressaltar que quando se utiliza uma função de pertinência para descrever o resultado do teste, esse resultado não é dado de forma dicotômica, isto é, existe um intervalo, no exemplo $(k_j - \delta, k_j + \delta)$, em que os indivíduos pertencem aos conjuntos *Positivo* e *Negativo* com graus de pertinência entre 0 e 1. Isto quer dizer que, nesse intervalo, o resultado do teste não permite afirmar, com certeza, se o indivíduo está doente ou não.

Quando se conhece a distribuição dos valores do teste nas populações classificadas pelo padrão-ouro em *Doente* e *Saudável*, utilizam-se as funções densidade de probabilidade para calcular essas medidas. Sejam f_1 e f_2 as funções de densidade de probabilidade para as populações

$$\text{Doente: } f_1(x) = \begin{cases} a_1 \exp(-\frac{(x-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}) & \text{se } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5.12)$$

e

$$\text{Saudável: } f_2(x) = \begin{cases} a_2 \exp(-\frac{(x-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}) & \text{se } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (5.13)$$

Como o ponto de corte do teste é dado por uma função de pertinência ao conjunto *fuzzy Positivo*, os conjuntos VP e VN também são conjuntos *fuzzy* e, portanto, as probabilidades $p(VP)$ e $p(VN)$, utilizadas no cálculo das medidas de sensibilidade e especificidade, são probabilidades de eventos *fuzzy* definidas por (2.6).

Assim,

$$\text{Sensibilidade}(\mu_P) = \frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{\int_0^1 \mu_{VP}(x) f_1(x) dx}{\int_0^1 f_1(x) dx} = \int_0^1 \mu_P(x) f_1(x) dx,$$

pois o conjunto D é um conjunto clássico e a área total limitada pela função densidade de probabilidade e pelo eixo das abscissas é, por definição, igual a 1,

$$p(D) = \int_0^1 f_1(x)dx = 1.$$

Ainda

$$\mu_{VP}(x) = \min[\mu_P(x), \mu_D(x)] = \min[\mu_P(x), 1] = \mu_P(x).$$

A especificidade é dada por

$$Especificidade(\mu_P) = \frac{p(VN)}{p(\bar{D})} = \frac{\int_0^1 \mu_{VN}(x) f_2(x) dx}{\int_0^1 f_2(x) dx} = \int_0^1 (1 - \mu_P(x)) f_2(x) dx,$$

pois o conjunto *Saudável* é um conjunto clássico com função densidade de probabilidade igual a f_2 e

$$\mu_{VN}(x) = \min[1 - \mu_P(x), 1 - \mu_D(x)] = \min[1 - \mu_P(x), 1] = 1 - \mu_P(x).$$

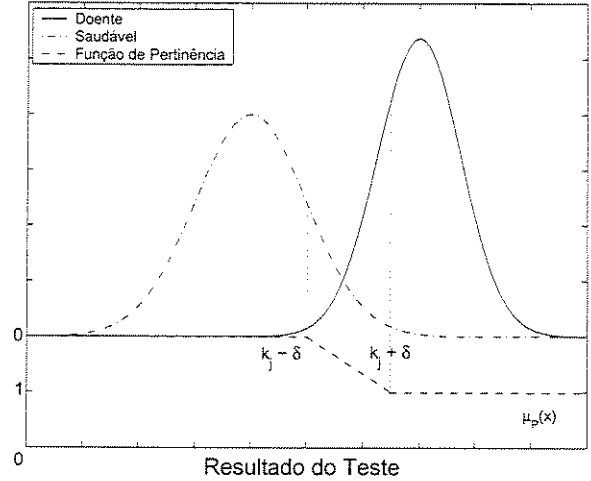


Fig. 5.2: Distribuição para as populações *Doente*, f_1 , e *Saudável*, f_2 , considerando o resultado do teste *fuzzy*.

Como ilustrado na Figura 5.2, tem-se:

$$Sensibilidade(\mu_P) = \int_{k_j - \delta}^{k_j + \delta} \mu_P(x) f_1(x) dx + \int_{k_j + \delta}^1 f_1(x) dx, \quad (5.14)$$

e

$$Especificidade(\mu_P) = \int_0^{k_j - \delta} f_2(x) dx + \int_{k_j - \delta}^{k_j + \delta} (1 - \mu_P(x)) f_2(x) dx. \quad (5.15)$$

De posse das medidas de sensibilidade e especificidade calculadas considerando a função de pertinência para o conjunto *fuzzy Positivo* como “ponto de corte” e variando-o em todo o intervalo do resultado do teste, é possível construir a curva ROC, que será denominada curva ROC *fuzzy*.

Se, ao invés do resultado do teste, o que se tem é o padrão-ouro descrito por uma função de pertinência a um conjunto *fuzzy*, também se tem uma curva ROC *fuzzy*.

5.2.3 Resultado do teste clássico e padrão-ouro fuzzy

Seja o resultado do teste dicotômico: positivo ou negativo. Então, o ponto de corte é um número real, os conjuntos *Positivo* e *Negativo* são clássicos e a função de pertinência ao conjunto *Positivo* se reduz à função característica

$$\mu_P(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x < k \\ 1 & \text{se } x \geq k, \end{cases}$$

onde k é o ponto de corte escolhido.

Em muitos casos, o interesse não está em classificar o indivíduo simplesmente como *Doente* ou *Saudável*, pois a doença que está sendo estudada tem vários graus de manifestação. Uma forma mais realista de classificação seria atribuir a cada indivíduo um grau de pertinência ao conjunto *Doente*, de forma que quanto mais alto o grau, maior a intensidade da doença. Assim, o conjunto *Doente* é um conjunto fuzzy com função de pertinência μ_D e o conjunto *Saudável* é o seu complementar, $\mu_{\bar{D}} = 1 - \mu_D$. Tem-se

$$0 \leq \mu_D(x) \leq 1 \quad \text{e} \quad 0 \leq \mu_{\bar{D}}(x) \leq 1, \quad \forall x \in \mathbf{X}.$$

Quando a distribuição dos valores do teste nas populações não é conhecida, as medidas de sensibilidade e especificidade são dadas pelas fórmulas (5.7) e (5.8) e as pertinências a cada categoria *VP*, *VN*, *FP* e *FN* por (5.1) a (5.6).

Por outro lado, sejam conhecidas as distribuições de probabilidade das populações *Doente* e *Saudável* dadas por (5.12) e (5.13).

Como D é um conjunto fuzzy, de acordo com a seção 2.6.1, a probabilidade de D é dada por

$$p(D) = \int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx$$

e a probabilidade de $\bar{D}$ por

$$p(\bar{D}) = \int_0^1 \mu_{\bar{D}}(x) f_2(x) dx.$$

Assim, as medidas de sensibilidade e especificidade, dadas pelas equações (4.4) e (4.5) quando o padrão-ouro é clássico, devem ser adaptadas ao padrão-ouro fuzzy, ou seja, a probabilidade de um evento clássico é substituída pela probabilidade de um evento fuzzy. Tem-se:

$$\text{Sensibilidade}(k) = \frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{\int_k^1 \mu_{VP}(x) f_1(x) dx}{\int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx} = \frac{\int_k^1 \mu_D(x) f_1(x) dx}{\int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx}$$

pois
$$\mu_{VP}(x) = \min[\mu_P(x), \mu_D(x)] = \begin{cases} \mu_D(x) & \text{se } x \geq k \\ 0 & \text{se } x < k. \end{cases}$$

$$\text{Especificidade}(k) = \frac{p(VN)}{p(\bar{D})} = \frac{\int_0^k \mu_{VN}(x) f_2(x) dx}{\int_0^1 \mu_{\bar{D}}(x) f_2(x) dx} = \frac{\int_0^k (1 - \mu_D(x)) f_2(x) dx}{\int_0^1 \mu_{\bar{D}}(x) f_2(x) dx}$$

pois
$$\mu_{VN}(x) = \min[(1 - \mu_P(x)), (1 - \mu_D(x))] = \begin{cases} 1 - \mu_D(x) & \text{se } x < k \\ 0 & \text{se } x \geq k. \end{cases}$$

A curva ROC *fuzzy* é, então, construída calculando-se as medidas de sensibilidade e especificidade para todos os possíveis pontos de corte k , no intervalo de resultado do teste.

Pode ocorrer que tanto o resultado do teste como o padrão-ouro sejam descritos por funções de pertinência a conjuntos *fuzzy*.

5.2.4 Resultado do teste e padrão-ouro *fuzzy*

Se o resultado do teste e o padrão-ouro são *fuzzy*, tem-se uma situação menos rigorosa que a clássica. Nesse caso, nem o resultado do teste nem o padrão-ouro são dados de forma dicotômica, ou seja:

$$0 \leq \mu_P(x) \leq 1 \quad \text{e} \quad 0 \leq \mu_D(x) \leq 1.$$

Como o resultado do teste é *fuzzy*, as medidas de sensibilidade e especificidade para cada função de pertinência que descreve o resultado do teste são encontradas por meio das equações (5.9) e (5.10) quando a distribuição das populações não é conhecida.

Por outro lado, sejam conhecidas as distribuições das populações *Doente* e *Saudável* e dadas por (5.12) e (5.13). As probabilidades encontradas nas expressões para sensibilidade e especificidade são probabilidades de eventos *fuzzy* e, portanto, tem-se:

$$\text{Sensibilidade}(\mu_P) = \frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{\int_0^1 \mu_{VP}(x) f_1(x) dx}{\int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx},$$

onde $\mu_{VP}(x) = \min[\mu_P(x), \mu_D(x)]$, daí

$$\text{Sensibilidade}(\mu_P) = \frac{\int_0^1 \min[\mu_P(x), \mu_D(x)] f_1(x) dx}{\int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx}$$

e

$$\text{Especificidade}(\mu_P) = \frac{p(VN)}{p(\overline{D})} = \frac{\int_0^1 \mu_{VN}(x) f_2(x) dx}{\int_0^1 \mu_{\overline{D}}(x) f_2(x) dx},$$

onde $\mu_{VN}(x) = \min[\mu_{\overline{P}}(x), \mu_{\overline{D}}(x)] = \min[(1 - \mu_P(x)), (1 - \mu_D(x))]$, daí

$$\text{Especificidade}(\mu_P) = \frac{\int_0^1 \min[1 - \mu_P(x), 1 - \mu_D(x)] f_2(x) dx}{\int_0^1 (1 - \mu_D(x)) f_2(x) dx}.$$

Quando o resultado do teste é *fuzzy*, a função de pertinência que o descreve assume o papel de ponto de corte e, portanto, é necessário variar a função em todo o intervalo do resultado do teste para construir a curva ROC *fuzzy*.

5.2.5 Comentários

Resumindo os quatro casos descritos nas seções anteriores, pode-se dizer que, quando não se conhece a distribuição dos valores do teste nas populações *Doente* e *Saudável*, as medidas de sensibilidade e especificidade são dadas para cada ponto de corte (ou cada função de pertinência quando o resultado do teste é *fuzzy*) por:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VP}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_D(x_i)} \quad (5.16)$$

e

$$\text{Especificidade} = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_{VN}(x_i)}{\sum_{i=1}^n \mu_{\overline{D}}(x_i)}, \quad (5.17)$$

onde x_i é o resultado do teste para o i -ésimo indivíduo submetido a ele e n é o número total de indivíduos da população.

Sendo conhecidas as distribuições, deve ser observado que as probabilidades das variáveis aleatórias *fuzzy* associam a cada x um grau de pertinência ao conjunto *fuzzy*. Mas, em todos os casos, as medidas de desempenho são dadas por:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{p(VP)}{p(D)} = \frac{\int_0^1 \mu_{VP}(x) f_1(x) dx}{\int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx} \quad (5.18)$$

e

$$\text{Especificidade} = \frac{p(VN)}{p(\overline{D})} = \frac{\int_0^1 \mu_{VN}(x) f_2(x) dx}{\int_0^1 \mu_{\overline{D}}(x) f_2(x) dx}, \quad (5.19)$$

onde f_1 e f_2 são as funções densidade de probabilidade dos conjuntos *Doente* e *Saudável*, respectivamente.

Quando o padrão-ouro é dado de forma dicotômica, com μ_D e $\mu_{\overline{D}}$ assumindo os valores 0 ou 1, $p(D)$ e $p(\overline{D})$ se resumem à probabilidade clássica. Quando, além do padrão-ouro, o resultado do teste é clássico, com μ_P e $\mu_{\overline{P}}$ assumindo os valores 0 ou 1, os conjuntos verdadeiro positivo VP e verdadeiro negativo VN são conjuntos clássicos e, portanto, $\mu_{VP} \in \{0, 1\}$ e $\mu_{VN} \in \{0, 1\}$, o que reduz as expressões (5.18) e (5.19) para (4.4) e (4.5), pois o caso clássico é um caso particular do *fuzzy*.

Em qualquer uma das situações aqui apresentadas, tanto a sensibilidade quanto a especificidade são números reais, ou seja, são medidas precisas, mesmo que o teste e/ou o padrão-ouro não o sejam. Desse modo, pode-se construir a curva ROC e utilizar a área limitada por ela como outra medida para avaliar a capacidade de discriminação do teste.

5.2.6 Área sob a curva ROC *fuzzy*

A área sob a curva ROC *fuzzy*, assim como a área sob a curva ROC clássica, pode ser usada para avaliar o desempenho do teste como discriminador de pacientes doentes e saudáveis.

No teste ideal, que discrimina corretamente todos os indivíduos, a área sob a curva ROC clássica é igual a 1, ou seja, existe um ponto de corte k , para o qual

$$\text{Sensibilidade}(k) = \text{Especificidade}(k) = 1.$$

Isso ocorre quando

$$p(FP) = p(FN) = 0,$$

ou seja, para uma população com n indivíduos:

$$\sum_{i=1}^n \mu_{FN}(x_i) = \sum_{i=1}^n \mu_{FP}(x_i) = 0.$$

No caso clássico, isso significa que nenhum indivíduo pertence aos conjuntos FP e FN .

No caso *fuzzy*, $\mu_{FN}(x_i) = \mu_{FP}(x_i) = 0$ só ocorre quando $\mu_P(x_i) = \mu_D(x_i)$, isto é, quando o i -ésimo indivíduo pertence ao conjunto *Positivo* e ao conjunto *Doente* com o mesmo grau de pertinência. Portanto deve-se observar que, quando graus de pertinência entre 0 e 1 estão presentes no resultado do teste ou no padrão-ouro, não é possível encontrar essa igualdade para todo x_i e, por isso, a área sob a curva ROC *fuzzy* será menor que 1.

Quando tanto o resultado do teste como o padrão-ouro são *fuzzy*, se as funções de pertinência aos conjuntos *Positivo* e *Doente* forem iguais, poderá haver perfeita discriminação e, portanto, a área poderá ser igual a 1.

Para ilustrar a afirmação “quando graus de pertinência entre 0 e 1 estão presentes no resultado do teste ou no padrão-ouro, a área sob a curva ROC *fuzzy* será menor que 1”, serão consideradas as populações *Doente* e *Saudável* com distribuições conhecidas e representadas na Figura 5.3.

Suponha o resultado do teste dado por uma função de pertinência ao conjunto *fuzzy Positivo*, linear por partes, conforme descrita em (5.11) e representada na Figura 5.3.

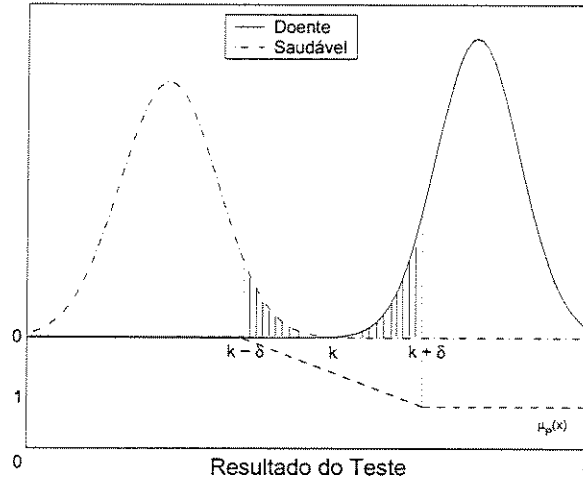


Fig. 5.3: Distribuição para as populações *Doente*, f_1 , e *Saudável*, f_2 , considerando o resultado do teste *fuzzy* dado pela função de pertinência $\mu_P(x)$.

Para haver discriminação perfeita entre indivíduos doentes e saudáveis,

$$p(FP) = p(FN) = 0$$

ou seja,

$$\int_0^1 \mu_{FP}(x) f_2(x) dx = \int_0^1 \mu_{FN}(x) f_1(x) dx = 0$$

onde μ_{FP} e μ_{FN} são dados por (5.5) e (5.6), respectivamente. Pode ser observado na Figura 5.3 que

$$p(FP) = \int_0^1 \mu_{FP}(x) f_2(x) dx = \int_{k-\delta}^1 \mu_{FP}(x) f_2(x) dx \neq 0$$

e

$$p(FN) = \int_0^1 \mu_{FN}(x) f_1(x) dx = \int_0^{k+\delta} \mu_{FN}(x) f_1(x) dx \neq 0.$$

Portanto, sendo o padrão-ouro clássico e o resultado do teste *fuzzy*, haverá uma pequena pertinência aos conjuntos FP e FN e a área sob a curva ROC, construída variando o parâmetro k_j no intervalo $[0,1]$, na função de pertinência para o conjunto *fuzzy Positivo*, será menor que 1. Se a variação da função de pertinência fosse feita diminuindo o valor de δ , $\delta \rightarrow 0$, o limite seria um ponto de corte clássico k , que discriminaria perfeitamente as duas populações e a área sob a curva ROC seria igual a 1.

Deve ser observado que a área sob a curva ROC poderia ser igual a 1, utilizando o padrão-ouro clássico e o resultado do teste *fuzzy* dado pela função de pertinência representada na Figura 5.3, se a distância entre as distribuições fosse maior ou igual a 2δ . Porém, mesmo a situação representada, onde não há sobreposição entre as populações, é raro acontecer em testes de medicina.

Sendo o padrão-ouro *fuzzy* e o resultado do teste clássico, para que

$$\text{Sensibilidade}(k) = \text{Especificidade}(k) = 1,$$

ou seja,

$$\frac{\int_k^1 \mu_D(x) f_1(x) dx}{\int_0^1 \mu_D(x) f_1(x) dx} = \frac{\int_0^k \mu_{\overline{D}}(x) f_2(x) dx}{\int_0^1 \mu_{\overline{D}}(x) f_2(x) dx} = 1,$$

deve-se ter

$$\mu_D(x) = 0 \quad \text{se} \quad 0 \leq x \leq k \quad \text{e} \quad \mu_{\overline{D}}(x) = 0 \quad \text{se} \quad k \leq x \leq 1,$$

o que quer dizer que a área sob a curva ROC, nesse caso, só será igual a 1 se o padrão-ouro também for clássico.

Para considerar a área A sob a curva ROC *fuzzy* como uma medida de desempenho, DeLeo & Campbell²¹ introduziram o conceito da área “perfeita” A_p , onde o teste classifica corretamente todos os indivíduos, e

$$A_p \leq 1,$$

sendo igual a 1 no caso clássico ou quando o resultado do teste e o padrão-ouro são descritos pela mesma função de pertinência. Eles introduzem a seguinte fórmula:

$$A_n = 0,5 + \frac{A - 0,5}{2(A_p - 0,5)}. \quad (5.20)$$

por meio da qual a área deve ser normalizada.

Quando o resultado do teste ou o padrão-ouro é *fuzzy* e a área sob a curva ROC é igual a área “perfeita”, $A = A_p$, o teste classifica corretamente todos os indivíduos. Nesse caso, a área normalizada é igual a 1, $A_n = 1$.

Quando o resultado do teste e o padrão-ouro são ambos *fuzzy* ou clássicos, $A_p = 1$ e, portanto, $A_n = A$.

A interpretação dessa medida de desempenho do teste é a seguinte: submetendo dois indivíduos i e j , com diferentes graus de pertinência ao conjunto *Doente*, $\mu_D(x_i) > \mu_D(x_j)$, a um teste de diagnóstico, o resultado para aquele que tem grau de pertinência maior ao conjunto *Doente* será maior do que para o outro com probabilidade igual ao valor da área normalizada $p(x_i > x_j) = A_n$.

5.3 Considerações finais

Parasuraman e colaboradores⁶⁵ introduziram a lógica *fuzzy* na Teoria de Detecção de Sinais e exemplificaram utilizando o controle de tráfego aéreo. Partindo de suas definições, que utilizam os operadores máximo e mínimo na construção das funções de pertinência para as categorias resultantes, e adaptando-as ao contexto médico, foram encontradas, neste capítulo, as medidas de sensibilidade e especificidade nos casos em que o resultado do teste e/ou o padrão-ouro são contínuos ao invés de binários.

Como essas medidas são utilizadas na construção da curva ROC, foi desenvolvida uma metodologia para construção da curva ROC *fuzzy*, ou seja, uma generalização da metodologia ROC clássica.

DeLeo e Campbell²⁰ já haviam construído uma curva ROC, utilizando o padrão-ouro *fuzzy*, para avaliar pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, porém sem explorar a pertinência do indivíduo aos conjuntos resultantes (*VP*, *VN*, *FP* e *FN*) no cálculo das medidas de sensibilidade e especificidade. As fórmulas que eles utilizaram para calcular essas medidas são casos particulares das desenvolvidas neste capítulo.

A metodologia ROC *fuzzy* aqui desenvolvida permite relaxar a restrição de classificação dicotômica imposta pela metodologia ROC clássica. Embora sendo menos precisa, em muitos casos, retrata melhor a realidade pois acerta um número maior de casos.

No próximo capítulo será avaliado o sistema baseado em regras *fuzzy* (SBRF), construído para prever o estágio patológico do câncer de próstata, descrito no Capítulo 3, utilizando essa metodologia.

Capítulo 6

Avaliação do desempenho de um teste utilizando a metodologia ROC

6.1 Introdução

O sistema baseado em regras *fuzzy* (SBRF), descrito no Capítulo 3, tem como objetivo prever o estágio patológico do câncer de próstata. Tal estágio pode ser: confinado no órgão, envolvimento capsular e envolvimento de vesículas e/ou linfonodos, de acordo com a evolução da doença. Portanto, o SBRF é um teste de diagnóstico, que discrimina os estágios da doença.

Saber em qual estágio o câncer se encontra é muito importante, pois a cirurgia apresenta um alto índice de cura quando o câncer está confinado na próstata.

Assim, o objetivo deste capítulo é avaliar o sistema baseado em regras *fuzzy* construído em sua capacidade para discriminar pacientes com câncer confinado ao órgão daqueles com envolvimento além da próstata utilizando a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a base de dados SEER⁸².

6.2 Avaliação do modelo

Para avaliar o sistema em sua capacidade de discriminar indivíduos com câncer confinado no órgão, ou não, foram construídas as curvas ROC clássica e *fuzzy*, de maneira empírica, ou seja, sem considerar as distribuições dos valores do teste nas populações.

Foi utilizada a base de dados “*The SEER Program - Cancer Statistics Branch*”, do Instituto Americano do Câncer, SEER 1973-2000⁸². Nessa base, constam dados pré-cirúrgicos de 5187 pacientes que se submeteram à cirurgia de próstata e que, após análise do material retirado, foram classificados nas seguintes categorias: com câncer confinado ao órgão, com envolvimento capsular, com envolvimento de vesículas seminais, com envolvimento de linfonodos e com metástase.

Para construção e avaliação do modelo foi utilizado o *software* MATLAB, versão 6.0.

6.2.1 Curva ROC clássica

O sistema baseado em regras *fuzzy* (SBRF) consiste de uma entrada de dados dos pacientes: nível de PSA, escore de Gleason e estado clínico. Utilizando uma base de regras e um método de inferência *fuzzy*, fornece uma saída que, após defuzzificada, é representada por um número real no intervalo $[0, 1]$, que indica o estágio do câncer de próstata.

Para construir a curva ROC clássica, o resultado do teste e o padrão-ouro devem ser dados de forma dicotômica.

O resultado do teste é dito *Positivo* se o valor estiver acima de um ponto de corte determinado, k , indicando que o câncer alcançou a cápsula prostática e/ou estruturas adjacentes. Para valores menores que k , o teste é dito *Negativo* e indica que o câncer está confinado à próstata e, portanto, a cirurgia é indicada como um tratamento capaz de levar à cura do paciente. Assim, a função de pertinência ao conjunto *Positivo* é a função característica

$$\mu_P(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq x < k \\ 1 & \text{se } k \leq x \leq 1. \end{cases}$$

Nesse caso, o padrão-ouro é a análise do material retirado na cirurgia, que indica se o câncer está confinado na próstata ou não. Essa informação consta do banco de dados utilizado. Assim, o padrão-ouro separa a população em dois conjuntos: *Confinado* e *Não Confinado*, que podem ser representados pela função característica. Seja $\mu_{\bar{C}}$ a função característica do conjunto *Confinado*

$$\mu_{\bar{C}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in \bar{C} \\ 0 & \text{se } x \in C, \end{cases}$$

onde C é o conjunto dos indivíduos com câncer *Não Confinado*, complementar ao conjunto $\bar{C}$.

Para a construção da curva ROC, representada na Figura 6.1, todos os 5187 pacientes, constantes no banco de dados, foram submetidos ao SBRF e considerados os valores de corte possíveis, no intervalo $[0, 1]$, para o cálculo das medidas de sensibilidade e especificidade. Alguns desses valores estão descritos na Tabela 6.1.

Para escolher o “melhor” ponto de corte, foi calculada a *eficiência* utilizando (4.6). O ponto que tem maior eficiência é 0,4097 e, nesse ponto, o teste tem uma sensibilidade de 0,4218 e uma especificidade de 0,7888. Considerando esse ponto de corte, a cada 100 pacientes com câncer envolvendo a cápsula prostática e/ou estruturas adjacentes, 42 seriam detectados e 58 seriam considerados como com câncer confinado. Por outro lado, de cada 100 pacientes com câncer confinado na próstata submetidos ao teste, 79 teriam resultado negativo, mas 21 seriam classificados erroneamente como tendo câncer não confinado.

Outra opção seria escolher o ponto que produz o maior produto *sensibilidade.especificidade*, e que seria 0,3834, com sensibilidade igual a 0,4967 e especificidade igual a 0,6887.

Qualquer que seja o ponto de corte, sempre haverá erros, ou seja, não se tem *sensibilidade* = *especificidade* = 1 para nenhum ponto. Por isso, deve-se analisar qual seria o mais tolerável: falsos negativos (câncer envolvendo a cápsula prostática não detectado) ou falsos positivos (pacientes com câncer confinado classificados erroneamente como não-confinado), lembrando que, só se pode aumentar a sensibilidade (diminuindo o número de falsos negativos), diminuindo a especificidade (aumentando o número de falsos positivos) e vice-versa.

Valor de corte	Especificidade	Sensibilidade
0,2400	0	1
0,2478	0,0158	0,9954
0,2817	0,0874	0,9636
0,2986	0,5185	0,6542
0,3325	0,6810	0,5018
0,3664	0,6834	0,4997
0,3834	0,6887	0,4967
0,4097	0,7888	0,4218
0,4173	0,8122	0,3920
0,4342	0,8573	0,3366
0,4412	0,8789	0,2837
0,4681	0,9793	0,0800
0,5020	0,9898	0,0318
0,5190	0,9938	0,0267
0,5359	0,9978	0,0144
0,6732	1,0000	0

Tab. 6.1: Sensibilidade e Especificidade para alguns valores de corte na saída do controlador *fuzzy* avaliando pacientes com câncer de próstata, constantes do banco de dados SEER.

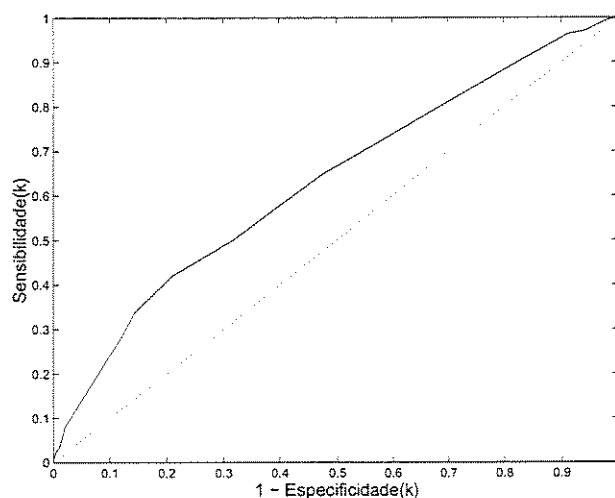


Fig. 6.1: Curva ROC clássica construída com dados de 5187 pacientes.

A área sob a curva é igual a 0,63, o que significa que, dados dois pacientes, um com câncer confinado na próstata e outro com envolvimento além da próstata, a probabilidade de que o resultado do teste seja maior para o que tem envolvimento além da próstata é de 0,63.

Para construir a curva ROC clássica, foi considerado o resultado do teste como um número no intervalo $[0,1]$. Porém, a saída do sistema baseado em regras fornece, a cada valor do resultado do teste, o grau de pertinência a cada um dos conjuntos: *Confinado*, *Capsular* e *Vesícula+Linfonodos*. Utilizando essas pertinências, será construída uma curva ROC *fuzzy*.

6.2.2 Curva ROC com resultado do teste *fuzzy*

Na construção do sistema baseado em regras *fuzzy* (SBRF), foi utilizado o método de inferência de Mamdani. Esse método exige que a saída do sistema seja modelada por conjuntos *fuzzy*, portanto, a cada valor do resultado do teste corresponde uma pertinência a cada um dos conjuntos: *Confinado*, *Capsular* e *Vesícula+Linfonodos*. Essa pertinência pode ser interpretada como o grau de confiança que se tem de que o paciente esteja naquele estágio, o que significa que o resultado do teste fornece uma informação adicional que não está sendo utilizada na construção da curva ROC clássica. Para incluir essa informação, a função de pertinência ao conjunto *Confinado*, modelada para a saída do SBRF e representada na Figura 6.2, será considerada como a função de pertinência para o resultado do teste, a saber

$$\mu_{\bar{P}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq x \leq 0,26 \\ \exp\left(-\frac{(x-0,26)^2}{0,0578}\right) & \text{se } 0,26 \leq x \leq 1. \end{cases} \quad (6.1)$$

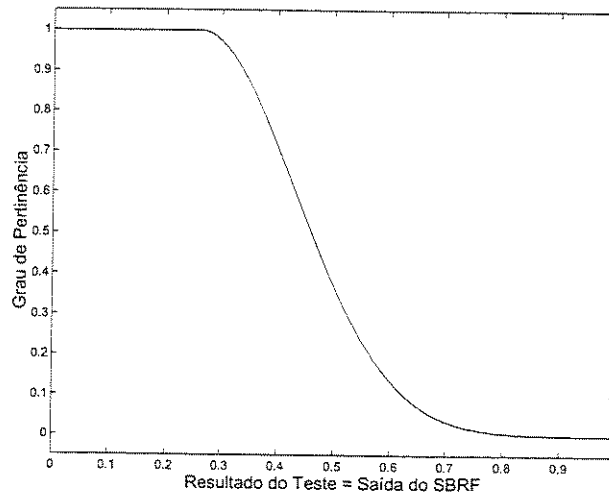


Fig. 6.2: Função de pertinência descrevendo o resultado do teste *Negativo*.

Essa função descreve o conjunto *Negativo* para o resultado do teste. Logo, a pertinência ao conjunto *Positivo* é dada por $\mu_P(x) = 1 - \mu_{\bar{P}}(x)$.

O padrão-ouro utilizado será o clássico, ou seja,

$$\mu_{\overline{C}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in \overline{C} \\ 0 & \text{se } x \in C \end{cases}$$

onde $\overline{C}$ é o conjunto dos pacientes com câncer confinado no órgão e C é o conjunto dos pacientes que apresentam envolvimento capsular e/ou de vesículas e/ou de linfonodos.

Utilizando a função de pertinência (6.1) para o resultado do teste, 5187 pacientes foram submetidos ao SBRF. Essa função, utilizada como “ponto de corte”, fornece sensibilidade igual a 0,25 e especificidade igual a 0,86. Com o objetivo de verificar se, variando a função de pertinência do teste, é possível encontrar maior sensibilidade com pouca perda de especificidade, será construída a curva ROC *fuzzy*.

O cálculo das medidas de sensibilidade e especificidade será feito por meio de (5.9) e (5.10) para cada função de pertinência da família

$$\mu_{\overline{F}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \leq a_i \\ \exp\left(-\frac{(x-a_i)^2}{0,0578}\right) & \text{se } a_i \leq x \leq 1, \end{cases} \quad (6.2)$$

onde a_i é o maior resultado do teste que tem pertinência igual a 1, no conjunto *Negativo*.

Na Tabela 6.2, estão listadas algumas dessas medidas.

a_i	Especificidade	Sensibilidade
-0,43	0	1
-0,10	0,0508	0,9634
0	0,1695	0,8735
0,10	0,4077	0,6805
0,17	0,6126	0,4994
0,20	0,7124	0,4036
0,23	0,8004	0,3118
0,26	0,8572	0,2457
0,27	0,8691	0,2306
0,30	0,9153	0,1647
0,37	0,9726	0,0656
0,43	0,9960	0,0132
0,55	1	0

Tab. 6.2: Sensibilidade e Especificidade para algumas funções de pertinência, que descrevem o resultado do teste avaliando pacientes com câncer de próstata, constantes do banco de dados SEER.

De posse dessas medidas para diversas funções de pertinência, foi construída a curva ROC *fuzzy*.

A área sob a curva ROC *fuzzy*, nesse caso, é igual a 0,58. Conforme visto na seção 5.2.6, quando funções de pertinência descrevem o resultado do teste ou do padrão-ouro, a área máxima está restrita à área “perfeita”, que é a área sob a curva na qual o teste classifica corretamente todos os indivíduos.

Considerando que a distribuição dos valores do teste nas populações pudesse ser de tal forma que houvesse um ponto de corte que as separasse completamente, foi encontrada a curva ROC “perfeita”,

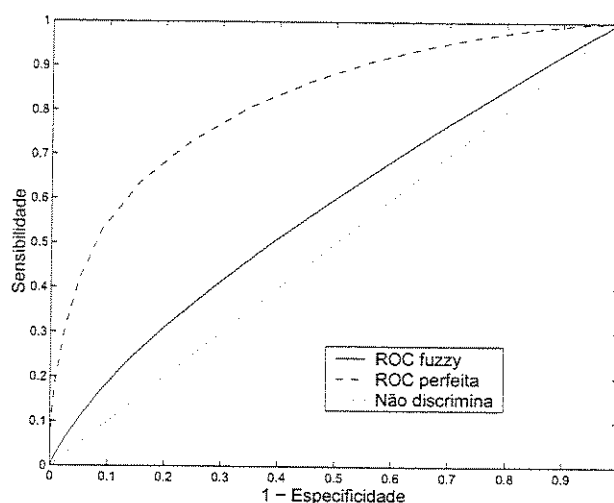


Fig. 6.3: Curva ROC *fuzzy* considerando o resultado do teste *fuzzy* para os 5187 pacientes do banco de dados. Fica entre a curva ROC perfeita (considerando uma distribuição em que o teste classifica todos os indivíduos corretamente) e a bissetriz (quando o teste não permite discriminar as populações).

cujas área é igual a 0,82. Normalizando a área encontrada, por meio de (5.20), obteve-se $A_n = 0,62$, o que significa que há uma chance de 0,62 de que, para dois indivíduos escolhidos ao acaso na população (um com câncer confinado e outro não), o resultado do teste para aquele que tem uma pertinência maior ao conjunto *Confinado* será menor que para o outro. As duas curvas estão representadas na Figura 6.3.

Deve ser observado que, considerando o resultado do teste *fuzzy* e o padrão-ouro clássico, a área sob a curva ROC *fuzzy* é menor do que quando se considera o resultado do teste e o padrão-ouro clássico. Porém, o resultado do teste *fuzzy* incorpora informações que são perdidas no caso clássico. Para incluir essas informações e, ainda, incluir a frequência com que cada resultado do teste implica determinado estado patológico, optou-se por construir uma curva ROC na qual, além do resultado do teste, o padrão-ouro também fosse *fuzzy*.

6.2.3 Curva ROC com resultado do teste e padrão-ouro *fuzzy*

Quando foi construído o SBRF, foram utilizadas como variáveis de entrada: níveis de PSA, escore de Gleason e estado clínico, que são as informações de que o médico dispõe para fazer uma previsão do estadiamento patológico. O sistema foi desenvolvido para que as três variáveis possam ser analisadas em conjunto e, assim, o estadiamento patológico possa ser previsto com uma precisão maior do que se cada variável clínica fosse analisada separadamente.

Porém, foi observado que indivíduos com as mesmas características clínicas, ou seja, com mesmos valores de entrada ao SBRF, estavam em diferentes estágios de desenvolvimento do câncer de próstata. Assim, para tornar o estudo mais realista, deve-se considerar a frequência com que determinado estado patológico está relacionado com as características clínicas. Para tal, os dados dos 5187 indivíduos, que constam da base SEER⁸² e que sofreram prostatectomia radical, foram submetidos

ao SBRF e foi encontrada a frequência com que cada resultado do teste indica se o câncer estava ou não confinado na próstata. Essa distribuição da população em relação ao resultado do teste está representada na Figura 6.4.

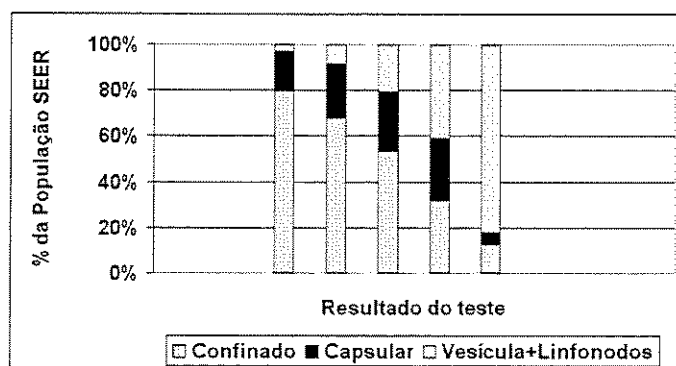


Fig. 6.4: Distribuição da população com câncer *Confinado*, com envolvimento *Capsular* e com envolvimento de *Vesículas e/ou Linfonodos*.

Com base nessa distribuição, foi construída uma função de pertinência ao conjunto *Confinado* para descrever o padrão-ouro. Essa função está representada na Figura 6.5 e é dada por:

$$\mu_{\bar{C}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq x \leq 0,15 \\ 1,26 - 1,72x & \text{se } 0,15 \leq x \leq 0,73 \\ 0 & \text{se } 0,73 \leq x \leq 1 \end{cases}$$

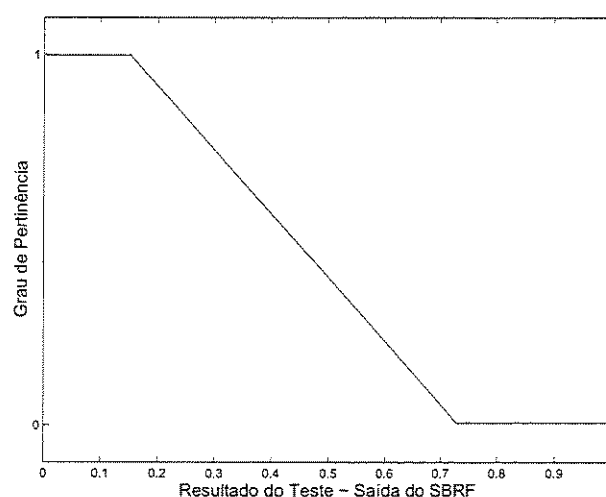


Fig. 6.5: Função de pertinência descrevendo o padrão-ouro.

Dessa forma o padrão-ouro não informa que, para determinado resultado do teste, o indivíduo tem câncer confinado ou não-confinado, mas, sim, a frequência com que os indivíduos que apresentam aquele resultado do teste apresentam câncer confinado ou não.

O resultado do teste é dado pela função de pertinência ao conjunto *fuzzy Negativo* (6.1), utilizada na construção do SBRF, conforme descrito na seção anterior. Assim, tem-se resultado do teste e padrão-ouro *fuzzy*.

Para a construção da curva ROC *fuzzy*, mostrada na Figura 6.6, foi considerada a família de funções de pertinência ao conjunto *Negativo* (6.2), como pontos de corte e encontradas as medidas de sensibilidade e especificidade a partir de (5.9) e (5.10). Algumas medidas estão listadas na Tabela 6.3.

a_i	Especificidade	Sensibilidade
-0,47	0	1
0	0,2337	1
0,1	0,5710	1
0,15	0,7928	0,9995
0,17	0,8588	0,9792
0,18	0,8912	0,9249
0,20	0,9279	0,8251
0,23	0,9776	0,6600
0,26	0,9972	0,5223
0,27	0,9985	0,4866
0,3	1	0,3336
0,37	1	0,1213
0,43	1	0,0215
0,55	1	0

Tab. 6.3: Sensibilidade e especificidade para algumas funções de corte na saída do sistema baseado em regras *fuzzy* (ou resultado do teste) avaliando pacientes com câncer de próstata, constantes do banco de dados SEER, considerando o resultado do teste e o padrão-ouro *fuzzy*.

Analisando a Tabela 6.3, pode-se verificar que, utilizando a função de pertinência (6.1) como ponto de corte, tem-se sensibilidade do teste igual a 0,52, embora a especificidade seja igual a 0,997. A melhor relação entre essas medidas é obtida quando $a_i = 0,17$, onde tanto a eficiência quanto o produto (sensibilidade.especificidade) é o maior possível. Portanto, alterando a função de pertinência do resultado do teste para

$$\mu_{\overline{P}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \leq 0,17 \\ \exp\left(-\frac{(x-0,17)^2}{0,0578}\right) & \text{se } 0,17 \leq x \leq 1, \end{cases}$$

valores melhores para sensibilidade e especificidade podem ser obtidos.

A área sob a curva ROC *fuzzy* é igual a 0,97. Essa área pode ser interpretada como: dados dois indivíduos, um com câncer confinado no órgão e outro com câncer não-confinado, o resultado do

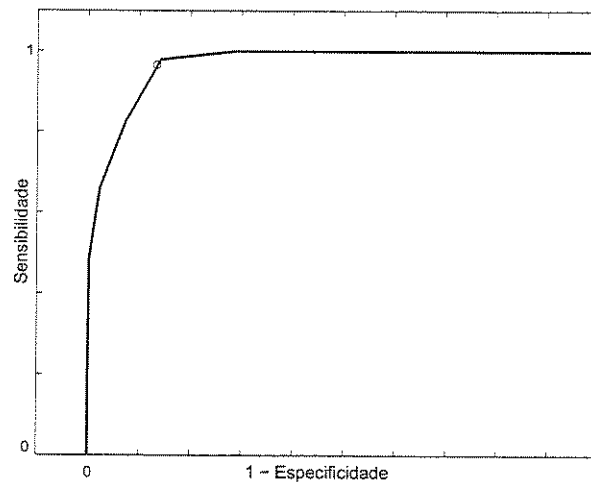


Fig. 6.6: Curva ROC *fuzzy* utilizando resultado do teste e padrão-ouro *fuzzy* mostrando o ponto de corte que produz a melhor relação entre as medidas de sensibilidade e especificidade.

teste, ou seja, o número real entre 0 e 1 que o sistema baseado em regras *fuzzy* fornece como saída, é menor para o primeiro que para o segundo em 97% das vezes.

Esse resultado quer dizer que, utilizando esse padrão-ouro, o sistema baseado em regras *fuzzy* é um bom teste, como discriminador de pacientes com câncer de próstata confinado ou não-confinado, pois o teste ideal tem área igual a 1.

Como os conjuntos *Positivo* e *Negativo* que descrevem o resultado do teste e os conjuntos *Confinado* e *Não Confinado*, que descrevem o padrão-ouro, são *fuzzy*, o resultado a ser analisado pelo médico não é da forma dicotômica, ou seja, o teste não indica que o indivíduo pertence a um conjunto ou ao outro, e sim que pertence a um conjunto com determinado grau de pertinência. Esse grau pode ser visto como a chance de pertencer àquele conjunto que pode ser com certeza (graus 1 ou 0), ou não (graus no intervalo $(0, 1)$).

6.3 Considerações finais

No Capítulo 3, foi construído o sistema baseado em regras *fuzzy* para prognosticar o estágio patológico do câncer de próstata utilizando-se os nomogramas elaborados por Partin⁶⁷. Esses nomogramas foram construídos analisando 4133 pacientes que sofreram prostatectomia radical em três hospitais diferentes.

Neste capítulo, foi utilizada a base de dados SEER, do Instituto do Câncer Americano, na qual constam 5187 pacientes submetidos à prostatectomia radical durante os anos de 1973-2000⁸², para avaliar o sistema construído.

O sistema foi avaliado em sua capacidade para distinguir pacientes com câncer confinado na próstata daqueles cujo câncer já envolveu a cápsula prostática e estruturas adjacentes como vesículas seminais e linfonodos pélvicos. Para tal, foram utilizadas as curvas ROC clássica e *fuzzy*, conforme a metodologia descrita nos Capítulos 4 e 5.

A curva ROC clássica tem área igual a 0,63. Sabendo que a área sob a curva ROC varia de 1, quando o teste discrimina todos os pacientes, a 0,5, quando não há discriminação, pode-se dizer que esse não é um teste muito eficiente, pois a área está mais próxima de 0,5. Entretanto, construindo a curva ROC clássica para cada variável de entrada do teste separadamente, pode ser observado áreas em torno de 0,5. Logo, mesmo o teste não sendo muito eficiente, é melhor que utilizar cada informação clínica separadamente.

Se a curva ROC *fuzzy* construída com o resultado do teste *fuzzy* e o padrão-ouro clássico for comparada com a curva ROC clássica, pode-se concluir que, utilizando um ponto de corte constante, no intervalo $[0, 1]$, ao invés da função de pertinência do SBRF, o teste fornece melhores resultados. Porém, se for utilizado o padrão-ouro também *fuzzy*, o que, nesse caso, parece descrever melhor a realidade, a área sob a curva ROC *fuzzy* fica muito próxima de 1. Isso se deve às funções de pertinência que descrevem o resultado do teste e o padrão-ouro. Embora tenham sido construídas com base em informações distintas, elas apresentam o mesmo comportamento.

Frisando a diferença entre os testes com resultado clássico e *fuzzy*, tem-se: no caso clássico, a informação que o médico obtém com o teste é “o paciente tem câncer confinado na próstata ou não”; no caso *fuzzy*, a informação é “o paciente tem uma chance igual ao grau de pertinência de ter câncer confinado na próstata”. A informação, no caso *fuzzy*, é menos precisa, porém reflete melhor a realidade.

Capítulo 7

Modelo matemático para descrever o crescimento do câncer de próstata

7.1 Introdução

O câncer de próstata é único entre os tumores sólidos porque existe em duas formas: uma forma histológica ou latente e uma forma clinicamente evidente⁷³. Assim, a evolução de um câncer de próstata pode ser rápida (rápida disseminação da neoplasia, antes mesmo de surgirem os sintomas locais) ou lenta e indolente (com lesões que permanecem estacionárias)⁸⁶.

Com essa característica, um modelo de crescimento do câncer de próstata deve incluir variáveis que permitam identificar em qual caso o paciente se enquadra. Os parâmetros mais utilizados para prognosticar o câncer são: níveis de antígeno prostático específico-PSA no sangue, grau de diferenciação das células do tumor dado pelo escore de Gleason e volume do tumor, avaliado por métodos de imagem como ultra-som transretal e ressonância magnética.

Sabendo-se que o tamanho do tumor está relacionado, de alguma forma, com o grau de diferenciação das células e com o nível de PSA no sangue, o objetivo deste capítulo é construir um modelo matemático que descreva o crescimento do câncer de próstata, considerando a taxa de crescimento como um parâmetro com incertezas e modelado por conjuntos *fuzzy*. Essa taxa foi modelada em função do escore de Gleason e do nível de PSA de cada indivíduo.

7.2 PSA, Gleason, volume e extensão do câncer de próstata

Vários autores estudaram a relação existente entre níveis de PSA e grau de diferenciação do tumor (escore de Gleason) com o volume e extensão do câncer de próstata.

Em geral, o volume do câncer está relacionado com sua extensão^{3,12,14,73,86}. Para um dado volume, a probabilidade de envolvimento capsular é maior que a de invasão das vesículas seminais, que, por sua vez, é maior que a probabilidade de metástase¹⁴.

Segundo Pienta⁷³, penetração capsular é incomum em tumores menores que $0,5\text{ cm}^3$ e metástases, geralmente, não ocorrem em tumores menores que 4 cm^3 . Bostwick e colaboradores¹⁴ afirmam que há probabilidade de 50% de invasão das vesículas seminais em tumores com 10 cm^3 e de metástases em tumores com, aproximadamente, 13 cm^3 . Informam, ainda, que 1 cm^3 é o volume mínimo

razoável para ser detectado por modalidades de imagem.

O nível de PSA aumenta com o avanço do estadio clínico e é proporcional ao volume estimado do tumor⁸⁸. Segundo Srougi⁸⁶, pacientes com tumores confinados na próstata costumam ter níveis séricos de PSA inferiores a 20 ng/ml, enquanto que, em pacientes com doença extraprostática, esses níveis situam-se entre 20 e 80 ng/ml. Níveis acima de 100 ng/ml indicam metástase. A produção de PSA pelas células saudáveis da próstata é variável³, portanto não é possível determinar um valor máximo de PSA num paciente sem câncer.

Um estudo de Stenman⁸⁹ mostra que o nível de PSA torna-se elevado (> 4 ng/ml) em média 5 a 10 anos antes do câncer de próstata ser detectado clinicamente (com volume de 0,3 a 1 cm^3).

Ahiara e colaboradores³ encontraram correlação entre os níveis de PSA e o volume total do tumor e uma correlação inversa entre o grau de Gleason e os níveis de PSA por grama de câncer, confirmando o resultado de Partin e colaboradores⁶⁶.

Blackwell e colaboradores¹² afirmam que câncer pouco-diferenciado produz menos PSA por célula mas, geralmente, tem maior volume e, portanto, é associado a um alto nível de PSA.

A correlação entre os níveis de PSA e o volume do câncer é fraca e a variância é alta em pacientes com câncer de próstata⁹². Utilizando como hipótese que diferentes taxas de crescimento explicariam essa variância, Swanson e colaboradores⁹² desenvolveram um modelo matemático para a dinâmica dos níveis de PSA como uma função do volume do tumor. O modelo fornece uma possível explicação para o fato de que pacientes com tumores que crescem mais rapidamente, freqüentemente apresentam níveis baixos de PSA, conforme ilustrado na Figura 7.1.

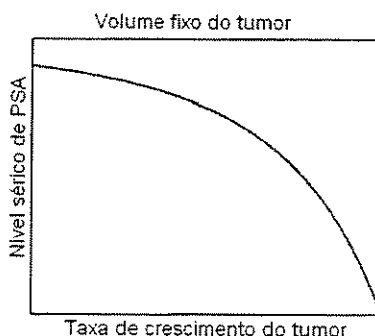


Fig. 7.1: Taxa de crescimento do tumor em função do nível de PSA para um volume de tumor fixo segundo o modelo de Swanson e colaboradores⁹².

Em geral, tumores maiores têm grau de diferenciação alto e tumores pequenos, grau baixo. Segundo Epstein²⁷, há uma tendência em supor que os tumores começam com um grau de diferenciação baixo e, quando alcançam um determinado tamanho, passam para um grau alto. Alternativamente, tumores podem começar com grau alto e, por causa de seu rápido crescimento, são detectados em tamanho avançado. Similarmente, tumores com grau baixo podem evoluir tão devagar que tendem a ser detectados em volumes pequenos.

Segundo publicação do Instituto Nacional do Câncer⁵⁸, escores de Gleason entre 2 e 4 significam que o tumor provavelmente terá um crescimento lento. Escores intermediários, entre 5 e 7, podem significar um câncer com crescimento lento ou rápido e este crescimento vai depender de uma série

de outros fatores, incluindo o tempo durante o qual o paciente tem o câncer. Escores entre 8 e 10 significam um câncer de crescimento muito rápido.

Essas informações sobre a dinâmica do câncer de próstata juntamente com os modelos de crescimento de tumores sólidos, já estabelecidos, fornecerão a base para o desenvolvimento de um modelo de crescimento específico para câncer de próstata.

7.3 Modelos de crescimento de tumores sólidos

O uso de modelos matemáticos para descrever a evolução do câncer é bem estabelecido. Modelos experimentais de crescimento de tumores exibem três fases distintas⁴⁴:

1. uma fase inicial, durante a qual as células crescem quasi-exponencialmente;
2. uma fase em que ocorre a formação de um núcleo necrótico, acumulação de células latentes ao redor e separação de células multiplicativas na periferia;
3. uma fase na qual a taxa de crescimento começa a diminuir e o tumor tende a um diâmetro máximo.

A caracterização desse crescimento, na maioria das vezes, é feita por meio de modelos matemáticos clássicos, como von Bertalanffy, logístico ou Gompertz. Segundo Edelstein-Keshet²⁶, o modelo de Gompertz é popular em oncologia. Nesse modelo, o crescimento de um tumor sólido é dado por

$$\frac{dT}{dt} = \gamma T \quad \frac{d\gamma}{dt} = -\alpha\gamma,$$

onde $T > 0$ é o volume do tumor e γ é a taxa efetiva de crescimento, que decresce exponencialmente sob a hipótese de que as células do interior do tumor não têm acesso ao oxigênio e outras substâncias necessárias à sua replicação.

Fister e Panetta³¹ usam uma extensão do modelo de Gompertz para descrever o crescimento do tumor e o efeito do tratamento:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} - G(T, u(t)), \quad (7.1)$$

onde T é o volume do tumor, λ é a taxa de crescimento, θ representa o tamanho máximo do tumor e $G(T, u(t))$ descreve a interação entre o tratamento descrito pelo médico e o volume do tumor.

Stenman e colaboradores⁸⁹ propuseram o modelo representado na Figura 7.2 para descrever a história natural do câncer de próstata. Nesse modelo, há uma fase inicial de neoplasia intraepitelial, que pode surgir na terceira ou quarta década de vida. Durante esta fase, que tem duração incerta (nesse caso são 15 anos), o câncer tem uma taxa de crescimento baixa. Tornando-se localmente invasivo, ele experimenta um período de crescimento relativamente rápido. Quando alcança um tamanho em que a vascularização é necessária, sua taxa de crescimento diminui, com tempo de duplicação estimado de 2 a 3 anos. Essa taxa de crescimento persiste até o câncer se propagar pelo organismo (formação de metástases).

O crescimento do câncer de próstata varia entre indivíduos pois enquanto alguns tumores crescem rapidamente outros permanecem estacionários. Numa tentativa de descrever essa diferença, a taxa

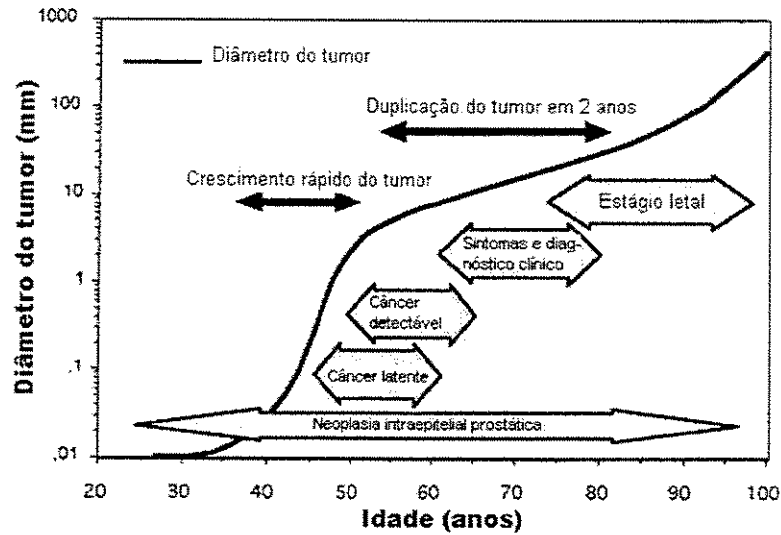


Fig. 7.2: Modelo de crescimento do câncer de próstata, proposto por Stenman e colaboradores⁸⁹.

de crescimento do tumor será modelada em função de duas variáveis que estão, de alguma forma, relacionadas com o crescimento do tumor e variam entre os indivíduos: o nível de PSA e o escore de Gleason.

Como as informações disponíveis para estabelecer uma relação entre as variáveis são qualitativas, optou-se pela utilização da teoria dos conjuntos *fuzzy*.

7.4 Modelo matemático *fuzzy*

Seja o modelo matemático (7.1), utilizado por Fister e Panetta, sem considerar o tratamento,

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} \\ T(0) = T_0 \end{cases} \quad (7.2)$$

onde T é o volume do tumor, λ é a taxa de crescimento e θ é o tamanho máximo que o tumor pode alcançar.

Solução: Considerando a mudança de variável $x = \ln\left(\frac{\theta}{T}\right)$ tem-se:

$$-T \frac{dx}{dt} = \lambda T x$$

integrando obtém-se:

$$x = ce^{-\lambda t}$$

Voltando à variável T , para $t = 0$ tem-se $c = \ln\left(\frac{\theta}{T_0}\right)$ e

$$\ln\left(\frac{\theta}{T}\right) = e^{-\lambda t} \ln\left(\frac{\theta}{T_0}\right),$$

daí a solução determinística de (7.2) é dada por

$$T(t) = \theta \left(\frac{T_0}{\theta}\right)^{e^{-\lambda t}}. \quad (7.3)$$

Tendo em vista que há relação entre o nível de PSA p , o escore de Gleason g e o tamanho do tumor T , será considerado que a taxa de crescimento λ é função dessas variáveis.

$$\lambda = \lambda(\text{Gleason}, \text{PSA}) = \lambda(g, p).$$

Como essas variáveis são incertas e descritas em termos lingüísticos na literatura médica, como mencionado na seção 3.3, a modelagem da taxa de crescimento do tumor será embasada na teoria dos conjuntos *fuzzy*.

7.4.1 Modelagem *fuzzy* para a taxa de crescimento

Para estimar a taxa de crescimento λ em função do escore de Gleason e do nível de PSA, será construído um sistema baseado em regras *fuzzy* – SBRF, estruturado conforme Figura 7.3.

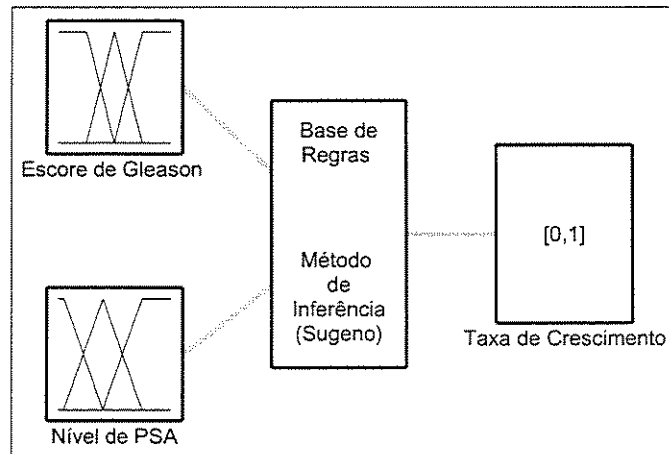


Fig. 7.3: Estrutura do sistema baseado em regras *fuzzy* construído para estimar a taxa de crescimento do tumor.

Tem-se, então, como variáveis de entrada do sistema:

- Escore de Gleason: classificado de acordo com o grau de diferenciação das células em *Bem Diferenciado* (menos agressivo), *Moderadamente Diferenciado* e *Indiferenciado* (mais agressivo);
- Nível de PSA: classificado em *Baixo*, *Médio* e *Elevado*;

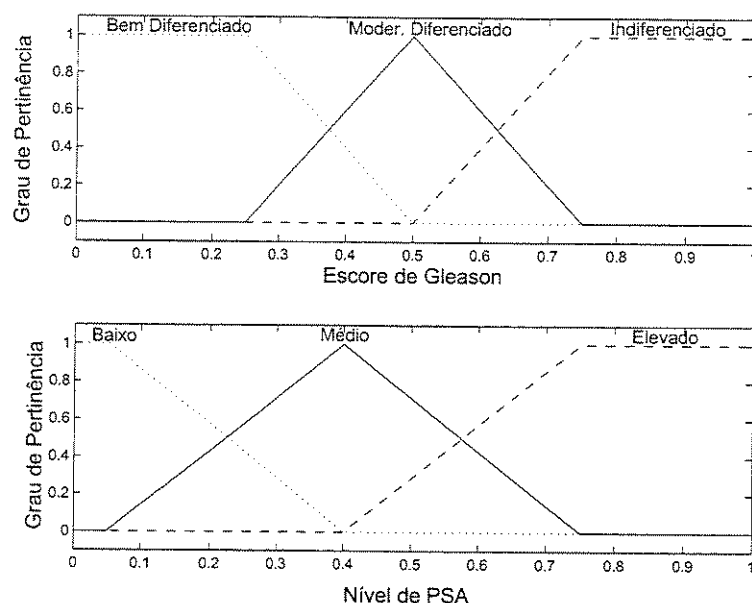


Fig. 7.4: Funções de pertinência aos conjuntos *fuzzy* assumidos pelas variáveis linguísticas Escore de Gleason e Nível de PSA com domínio normalizado.

cuja função de pertinência aos conjuntos *fuzzy* assumidos por essas variáveis estão representadas na Figura 7.4.

Uma hipótese simplificadora neste modelo é de que o tumor cresce confinado na próstata até um valor máximo que o organismo pode suportar. Os casos em que há extensão extraprostática e metástase não serão descritos por este modelo. Assim, os níveis de PSA são limitados por aquele valor que indica extensão extraprostática.

A base de regras, descrita na Tabela 7.1, foi construída com a informação dos especialistas, constantes na literatura e resumidas na seção 7.2.

Regra	Gleason	PSA	Taxa de crescimento
1	Bem Diferenciado	Qualquer	Baixa
2	Moderadamente Diferenciado	Baixo	Alta
3	Moderadamente Diferenciado	Médio	Média
4	Moderadamente Diferenciado	Elevado	Baixa
5	Indiferenciado	Qualquer	Alta

Tab. 7.1: Base de regras do SBRF

Utilizando-se o método de inferência de Sugeno de ordem zero, ou seja, com o conseqüente das regras constante, foi encontrada a taxa de crescimento do tumor como função do grau de diferenciação das células (escore de Gleason) e do nível de PSA. Esta taxa está representada graficamente na Figura 7.5.

Para encontrar uma expressão analítica para a taxa de crescimento do tumor, será considerado um

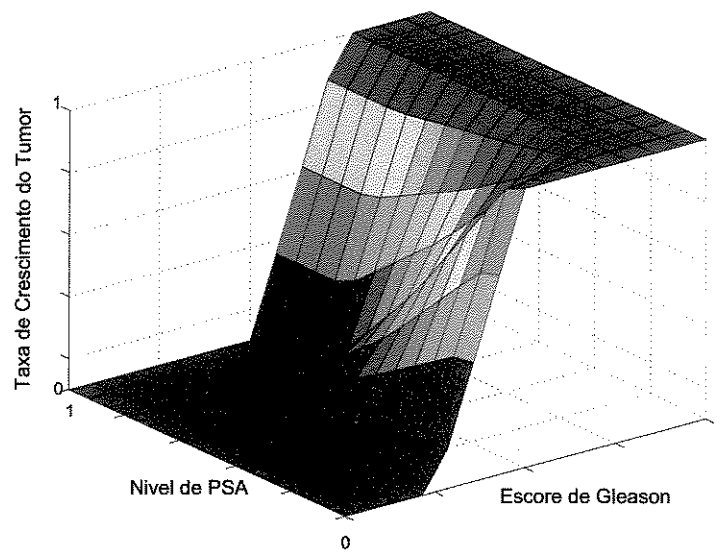


Fig. 7.5: Taxa de crescimento do tumor como função dos níveis de PSA no sangue e do escore de Gleason.

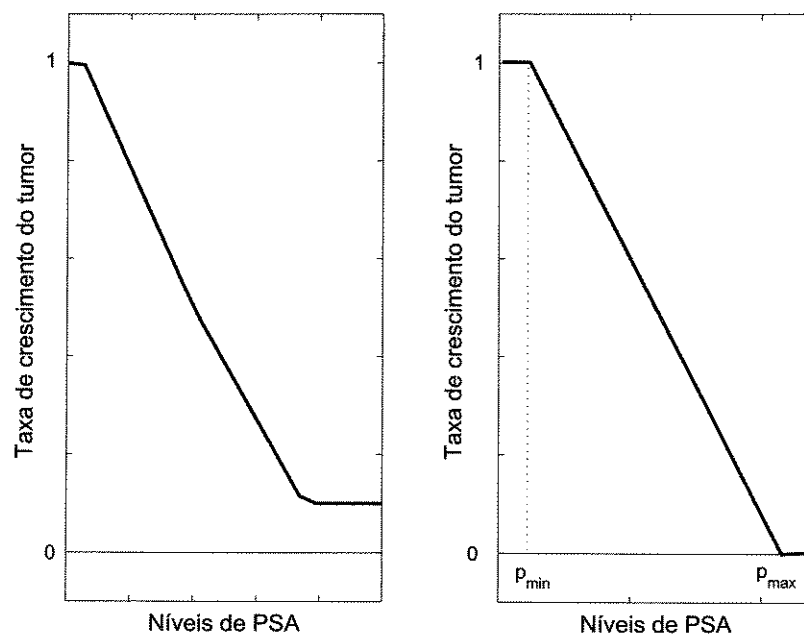


Fig. 7.6: Taxa de crescimento do tumor como função dos níveis de PSA no sangue. À esquerda, um corte na Figura 7.5, onde o escore de Gleason é igual a 6 e, à direita, a aproximação considerada.

valor fixo para o escore de Gleason. Assim, a taxa de crescimento do tumor será função apenas do PSA, $\lambda = \lambda(p)$.

Como o grau de diferenciação igual a 3 é o padrão predominante em câncer de próstata clinicamente localizado³, considerando o escore de Gleason igual a 6 = (3+3), uma aproximação desta taxa está representada na Figura 7.6.

Tem-se, então, a taxa de crescimento λ como uma função dos níveis de PSA, aproximada por uma função linear por partes cuja expressão analítica é

$$\lambda(p) = \begin{cases} 1 & \text{se } p < p_{min} \\ \frac{p-p_{max}}{p_{min}-p_{max}} & \text{se } p_{min} \leq p \leq p_{max} \\ 0 & \text{se } p > p_{max}. \end{cases} \quad (7.4)$$

Segundo Stenman e colaboradores⁸⁹, deve-se supor que o câncer de próstata desenvolve mais rapidamente até alcançar um tamanho que exija a vascularização. Somente após esse estágio, pode-se esperar que o crescimento do tumor seja refletido num aumento dos níveis de PSA no sangue. Baseando-se nessa hipótese, pode-se interpretar p_{min} como o nível de PSA a partir do qual as células do interior do tumor param de se multiplicar e, conseqüentemente, a taxa de crescimento do tumor começa a diminuir. Este modelo considera um tamanho máximo que o tumor localizado pode alcançar. Então, p_{max} pode ser interpretado como o ponto a partir do qual há estabilização do volume localmente, embora os níveis de PSA possam continuar aumentando devido a metástases.

Este modelo prevê uma taxa de crescimento diferenciada para cada indivíduo, dependendo do nível de PSA e do escore de Gleason que ele apresenta. Nas seções seguintes, será considerado o escore de Gleason fixo (igual a 6) e a taxa de crescimento do tumor como função do PSA, dada por (7.4).

7.4.2 Tamanho médio do tumor numa população com nível de PSA conhecido

Com o objetivo de encontrar o tamanho médio do tumor em uma população, num determinado instante, considerando as diferentes taxas de crescimento e os diferentes níveis de PSA que ela apresenta, será considerada uma população com câncer de próstata, onde todos os indivíduos foram classificados no mesmo escore de Gleason. Essa população (Ω) será classificada como:

- com níveis baixos de PSA;
- com níveis médios de PSA;
- com níveis elevados de PSA.

Aqui, cada uma das classificações acima é modelada por um conjunto *fuzzy* (ver Figura 7.7) cuja função de pertinência é da forma triangular conforme a expressão:

$$\rho(p) = \begin{cases} 0 & \text{se } p < \bar{p} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(p - \bar{p} + \delta) & \text{se } \bar{p} - \delta \leq p \leq \bar{p} \\ -\frac{1}{\delta}(p - \bar{p} - \delta) & \text{se } \bar{p} \leq p \leq \bar{p} + \delta \\ 0 & \text{se } p > \bar{p} + \delta, \end{cases} \quad (7.5)$$

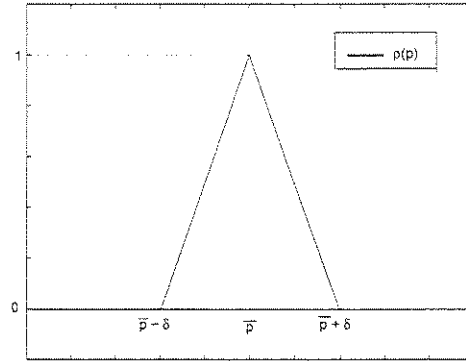


Fig. 7.7: Função de pertinência adotada para os conjuntos *fuzzy* associados ao nível de PSA.

onde $\bar{p}$ é o valor do PSA médio da população e δ é a dispersão.

Da solução do modelo determinístico (7.2), considerando a taxa de crescimento como função do PSA, $\lambda = \lambda(p)$, e o tamanho máximo do tumor θ igual a 1, tem-se

$$T(p, t) = \begin{cases} (T_0)e^{-\lambda(p)t} & \text{se } 0 \leq p < p_{max} \\ 1 & \text{se } p \geq p_{max}, \end{cases} \quad (7.6)$$

onde T é o tamanho do tumor, no instante t , para os indivíduos com níveis de PSA iguais a p .

$T(p, t)$ pode ser considerada como uma família de soluções de (7.2) para cada p fixo. Essa família está representada na Figura 7.8.

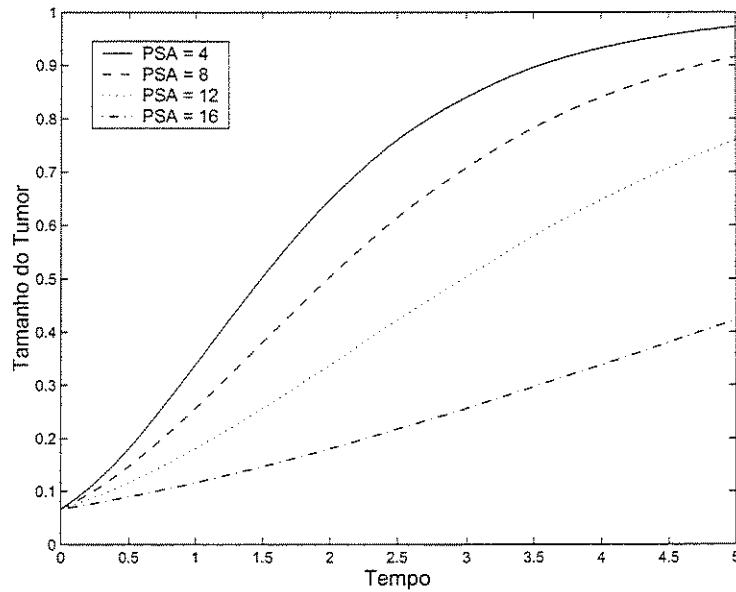


Fig. 7.8: Tamanho do tumor em função do tempo, para p fixos e distintos e mesmo volume inicial.

Por outro lado, na Figura 7.9, estão representadas as soluções para cada t fixo. Nesse caso, $T(p, t)$ pode ser visto como um número *fuzzy*, visto que $0 \leq T(p, t) \leq 1$.

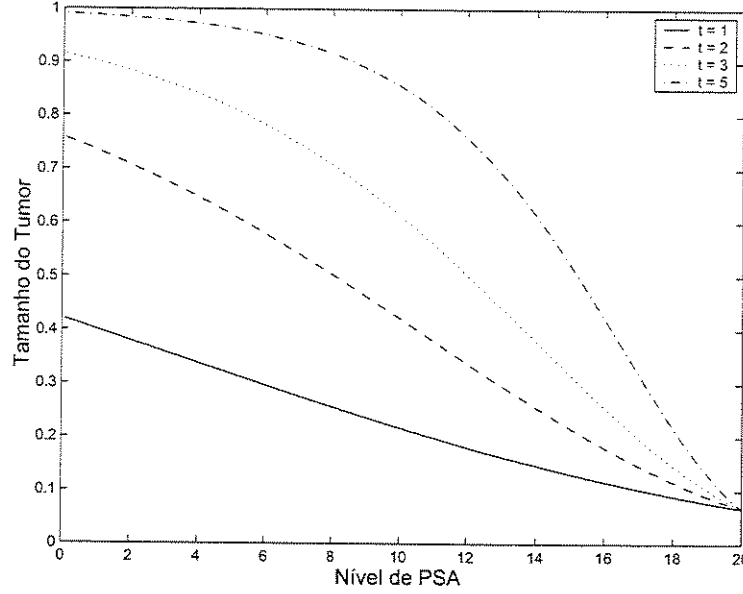


Fig. 7.9: Tamanho do tumor em função do nível de PSA, para t fixos e distintos.

Dessa forma, é possível estimar um tamanho médio do tumor, em cada instante, utilizando a esperança *fuzzy* $FEV[T]$, de $T(p, t)$, ou a esperança clássica $E[T]$.

Esperança *fuzzy* do tamanho do tumor

A esperança *fuzzy* ou valor esperado *fuzzy* do tamanho do tumor $FEV[T]$, de $T(p, t)$, em cada instante t , é definida na seção 2.6.4 como:

$$FEV[T] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, \varphi\{T \geq \alpha\}],$$

onde $\varphi : \Omega \rightarrow [0, 1]$, φ é uma medida *fuzzy* e $\{T \geq \alpha\} = \{p : T(p) \geq \alpha\}$.

Para cada $t > 0$, seja $H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\}$, tem-se

- Para $\alpha = 0$,

$$H(0) = \varphi\{T \geq 0\} = \varphi(\Omega) = 1.$$

- Para $\alpha = 1$,

$$H(1) = \varphi\{T \geq 1\} = \varphi(p \geq p_{max}) = \varphi(\emptyset) = 0,$$

pois o modelo só considera níveis de PSA menores do que p_{max} .

- Para $0 < \alpha < 1$,

$$H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\} = \varphi\{p : (T_0)^{e^{-\lambda(p)t}} \geq \alpha\}$$

$$H(\alpha) = \varphi\{p : \lambda(p) \geq \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t}\}.$$

De $\lambda(p) = \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t}$, tem-se

$$p^* = p_{\max} - (p_{\max} - p_{\min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t},$$

para $p_{\min} \leq p^* \leq p_{\max}$. Daí,

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha \leq T_0 \\ \varphi[0, p^*] & \text{se } T_0 < \alpha < (T_0)^{e^{-t}} \\ 0 & \text{se } \alpha \geq (T_0)^{e^{-t}} \end{cases} \quad (7.7)$$

Para se obter $\varphi[0, p^*]$, deve se definir uma medida fuzzy apropriada para o caso. Seja a medida

$$\varphi(A) = \begin{cases} \frac{1}{\delta} \int_A \rho(p) dp & \text{se } A \neq \phi \\ 0 & \text{se } A = \phi \end{cases} \quad (7.8)$$

onde A é um grupo de indivíduos.

Essa é uma medida de probabilidade pois $\frac{\rho(p)}{\delta}$ pode ser vista como a função densidade de probabilidade da variável aleatória p .

Para calcular a esperança fuzzy $FEV[T]$, serão considerados dois casos de acordo com a população estudada e sua classificação como baixo e médio, conforme tenha níveis baixos e médios de PSA, respectivamente. Se a população tiver PSA elevado, ou seja, $\bar{p} - \delta > p_{\max}$, será considerado que o tumor está estabilizado num valor máximo $T = \theta = 1$.

Caso 1: Níveis baixos de PSA

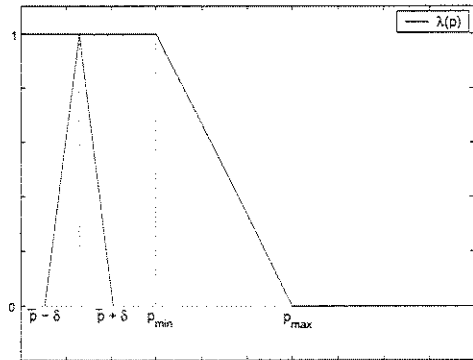


Fig. 7.10: A população estudada tem níveis baixos de PSA.

Nesse caso, $p_{min} > \bar{p} + \delta$ e $p^* \geq p_{min}$, conforme representado na Figura 7.10. Tem-se $\varphi[0, p^*] = 1$. Logo,

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \alpha < (T_0)^{e^{-t}} \\ 0 & \text{se } (T_0)^{e^{-t}} \leq \alpha \leq 1 \end{cases}$$

e, como

$$FEV[T] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, H(\alpha)],$$

tem-se

$$FEV[T] = (T_0)^{e^{-t}}.$$

Essa solução coincide com a solução determinística, quando a taxa de crescimento é constante e igual a 1.

Caso 2: Níveis médios de PSA

Nesse caso, $\bar{p} - \delta > p_{min}$ e $\bar{p} + \delta < p_{max}$.

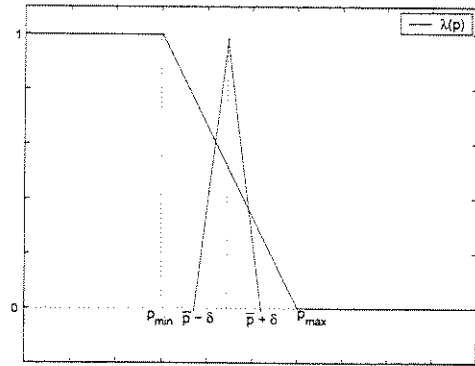


Fig. 7.11: A população estudada tem níveis médios de PSA.

Para calcular $\varphi[0, p^*]$, deve-se considerar todas as posições do ponto p^* , pois $p_{min} < p^* < p_{max}$, a saber:

- Para $p_{min} < p^* \leq \bar{p} - \delta$, substituindo p^* por

$$p^* = p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t},$$

obtém-se

$$p_{min} < p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t} \leq \bar{p} - \delta$$

portanto,

$$(T_0)^{e^{-t}} > \alpha \geq (T_0)^{\frac{-p_{max} + \bar{p} - \delta}{p_{max} - p_{min}} t}.$$

- Para $\bar{p} - \delta < p^* \leq \bar{p}$, tem-se:

$$(T_0)^{\frac{-p_{max} + \bar{p} - \delta}{p_{max} - p_{min}} t} > \alpha \geq (T_0)^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}.$$

- Para $\bar{p} < p^* \leq \bar{p} + \delta$, tem-se:

$$(T_0)^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} > \alpha \geq (T_0)^{\frac{-p_{max} + \bar{p} + \delta}{p_{max} - p_{min}} t}.$$

- E, para $\bar{p} + \delta < p^* \leq p_{max}$, tem-se:

$$(T_0)^{\frac{-p_{max} + \bar{p} + \delta}{p_{max} - p_{min}} t} > \alpha \geq T_0.$$

Obtém-se, então,

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1, & \text{se } 0 \leq \alpha < (T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}; \\ 1 - \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{p} - p^*}{\delta} + 1 \right)^2, & \text{se } (T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq \alpha \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}; \\ \frac{1}{2} \left(\frac{p^* - \bar{p}}{\delta} + 1 \right)^2, & \text{se } (T_0)^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq \alpha \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}; \\ 0, & \text{se } (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} < \alpha \leq 1. \end{cases}$$

com $p^* = p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t}$.

Da expressão acima, pode-se concluir que $H(\alpha)$ é uma função contínua e decrescente; portanto, tem um único ponto fixo, que coincide com a $FEV[T]$, conforme visto na seção 2.6.4.

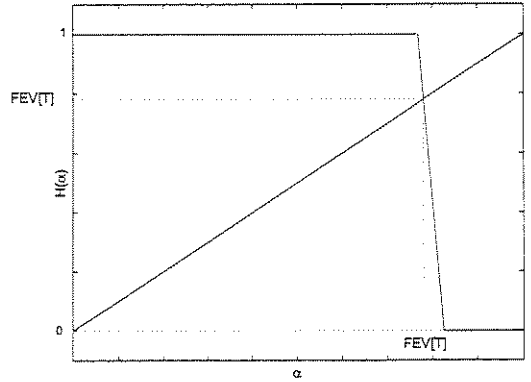


Fig. 7.12: Função $H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\}$, bissetriz e $FEV[T]$, para um instante t .

De $\alpha = H(\alpha)$, conforme representado na Figura 7.12, tem-se

$$(T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq \alpha \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}$$

e, portanto,

$$(T_0)e^{\frac{\bar{p}+\delta-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t} \leq FEV[T] \leq (T_0)e^{\frac{\bar{p}-\delta-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t}. \quad (7.9)$$

Conhecendo-se os parâmetros δ , $\bar{p}$, p_{min} , p_{max} , pode-se obter o ponto fixo, que estima o tamanho médio do tumor, na população, no instante t .

Do fato de $H(\alpha)$ ser uma função contínua e da $FEV[T]$ estar contida no intervalo dado pela expressão (7.9) por meio do Teorema do Valor Intermediário⁵² pode-se afirmar que, para cada $t > 0$, existe um único $p(t) \in (\bar{p} - \delta, \bar{p} + \delta)$, para o qual

$$FEV[T] = (T_0)e^{\frac{p(t)-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t}. \quad (7.10)$$

Conseqüentemente, $FEV[T]$ não é solução da equação (7.2). Entretanto, para cada instante t , existe uma solução da equação diferencial (7.2) que coincide com a $FEV[T]$.

Pode-se verificar que, se $p(t)$ for diferenciável, então

$$\mathcal{T} = FEV[T] = (T_0)e^{-\lambda(p(t))t}$$

também é diferenciável e satisfaz a seguinte equação diferencial com o parâmetro p dependendo do tempo, $p = p(t)$:

$$\frac{d\mathcal{T}}{dt} = (\ln T_0)e^{-\lambda(p(t))t}[-\lambda(p(t)) + t\frac{d\lambda}{dt}(p(t))\frac{dp}{dt}(t)]\mathcal{T}. \quad (7.11)$$

Assim, a esperança fuzzy $FEV[T]$ de uma equação diferencial autônoma é solução de uma equação diferencial não-autônoma correspondente⁴¹.

A $FEV[T]$ é o número real que representa o tamanho médio do tumor num determinado instante, ou seja, ela é utilizada como o “defuzzificador” do conjunto fuzzy T . Outra opção para “defuzzificar” esse conjunto é encontrar a esperança clássica de T . A esperança clássica $E[T]$ será calculada para os mesmos casos considerados anteriormente: população com níveis baixos de PSA e com níveis médios de PSA.

Esperança clássica do tamanho do tumor

A esperança clássica do tamanho do tumor $E[T]$ é dada por

$$E[T] = \int_{\Omega} T dP$$

onde P é uma medida de probabilidade e T uma variável aleatória.

Para t fixo, $T(p, t)$ é uma variável aleatória, pois depende de p , e p é variável aleatória com função densidade de probabilidade dada por $\frac{\rho(p)}{\delta}$, onde $\rho(p)$ é dado por (7.5). Dessa forma, conforme a seção 2.6.4, tem-se:

$$E[T] = \int_{-\infty}^{\infty} T(p, t) \frac{\rho(p)}{\delta} dp = \frac{1}{\delta} \int_{\bar{p}-\delta}^{\bar{p}+\delta} T(p, t) \rho(p) dp.$$

Para calcular a esperança clássica $E[T]$, serão considerados dois casos de acordo com a população estudada, da mesma forma que para calcular a esperança *fuzzy*.

Caso 1: Níveis baixos de PSA

Nesse caso, $p_{min} > \bar{p} + \delta$ e a taxa de crescimento é máxima, isto é, $\lambda(p) = 1$. Tem-se, então,

$$E[T] = \frac{1}{\delta} \int_{\bar{p}-\delta}^{\bar{p}+\delta} (T_0)^{e^{-t}} \rho(p) dp = (T_0)^{e^{-t}},$$

coincidindo a esperança clássica com a esperança *fuzzy*.

Caso 2: Níveis médios de PSA

Nesse caso, $\bar{p} - \delta > p_{min}$ e $\bar{p} + \delta < p_{max}$.

A taxa de crescimento $\lambda(p)$ é variável para cada indivíduo com câncer e, conhecendo-se os parâmetros δ , $\bar{p}$, p_{min} e p_{max} , calcula-se $E[T]$ por integração,

$$E[T] = \frac{1}{\delta} \int_{\bar{p}-\delta}^{\bar{p}+\delta} (T_0)^{e^{\left(\frac{p-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}\right)t}} \rho(p) dp.$$

Quando a medida *fuzzy* utilizada é uma medida de probabilidade, a diferença entre a esperança *fuzzy* e a esperança clássica é menor ou igual a $\frac{1}{4}$, quando o conjunto *fuzzy* T for, também, uma variável aleatória⁷. Assim, o valor da FEV[T] é uma boa estimativa para a esperança clássica $E[T]$.

A seguir, é apresentada uma simulação para comparar o tamanho médio do tumor obtido pela esperança clássica e pela esperança *fuzzy*.

Simulação: esperança clássica x esperança *fuzzy*

Simulando uma amostra com 23 indivíduos com câncer de próstata com mesmo volume inicial, supondo o nível de PSA conhecido (indivíduos com níveis médios de PSA) e escore de Gleason igual a 6, encontrou-se a taxa de crescimento para cada indivíduo através de (7.4).

Essa taxa, que é uma função dos níveis de PSA que os indivíduos apresentam, foi utilizada na solução do modelo matemático determinístico

$$T(t) = \theta \left(\frac{T_0}{\theta} \right)^{e^{-\lambda t}}.$$

Para cada valor de λ , a solução está representada na Figura 7.13.

Para encontrar o tamanho médio do tumor para esta amostra, num dado instante, há três possibilidades:

- por meio da solução determinística (7.6), utilizando a taxa de crescimento em que p é igual ao valor do PSA médio da amostra;
- da esperança *fuzzy*;
- da esperança clássica.

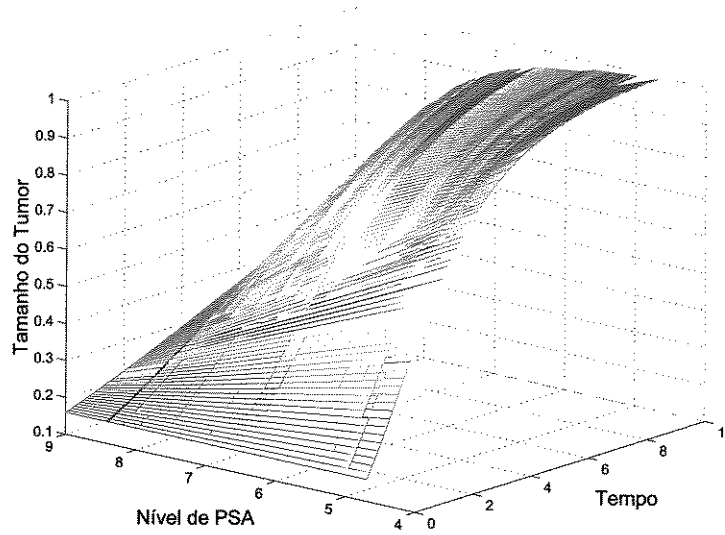


Fig. 7.13: Tamanho do tumor em função do tempo e do nível de PSA inicial. Foi considerado, para esta simulação, o tamanho máximo do tumor igual a 1 (correspondente a 15g) e o tamanho inicial igual a 0,16 (2,4 g), em 10 intervalos de tempo.

No modelo determinístico (7.2), considerando o nível de PSA médio da população para encontrar a taxa de crescimento, no instante $t = 0$, a heterogeneidade da população não é levada em conta.

No modelo *fuzzy*, mais geral que o modelo determinístico, a distribuição da população é considerada e o resultado é um conjunto *fuzzy*. O procedimento de “defuzzificação” (encontrar um número real que represente o conjunto *fuzzy*), que pode ser através da FEV[T] ou da E[T], é efetuado no momento apropriado t e não no início do processo.

Considerando $p_{max} = 20$, $p_{min} = 2,5$, $\bar{p} = 6,8$ e $\delta = 1,3$, o tamanho médio do tumor está representado na Figura 7.14.

A Tabela 7.2 apresenta os valores da esperança clássica, esperança *fuzzy* e solução determinística para alguns valores de t . Pode-se verificar que a esperança *fuzzy*, que é encontrada pelo ponto fixo de $H(\alpha)$, em cada instante t , pode ser vista como uma boa aproximação da esperança clássica.

Esperança *fuzzy* do tamanho do tumor utilizando outra medida

Uma das vantagens da esperança *fuzzy* com relação à esperança clássica é que pode ser obtida por meio de qualquer medida *fuzzy*. A medida escolhida deve ser apropriada ao contexto. Por exemplo, φ poderia ser adotada como uma medida de possibilidade:

$$\varphi(A) = \begin{cases} \sup_{p \in A} \rho(p) & \text{se } A \neq \phi \\ 0 & \text{se } A = \phi \end{cases} \quad (7.12)$$

onde A é um grupo de indivíduos.

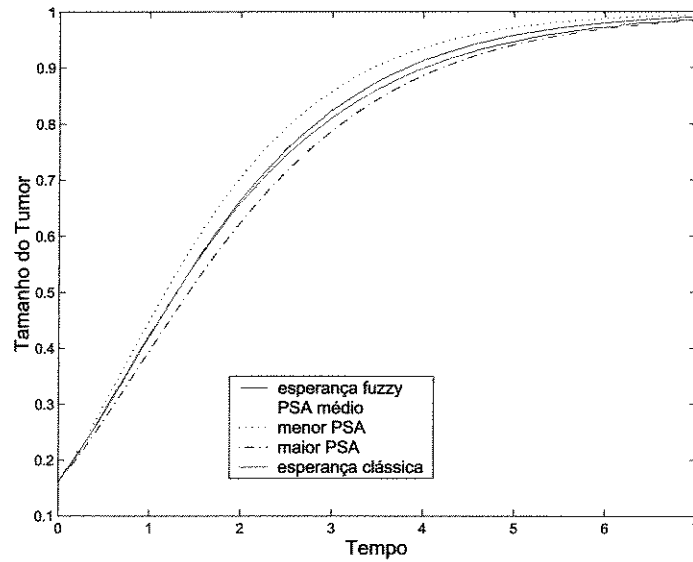


Fig. 7.14: Tamanho do tumor em função do tempo para os indivíduos da amostra dado pela solução do modelo determinístico utilizando o PSA médio, pela esperança *fuzzy* e pela esperança clássica. Também, a solução determinística para os indivíduos com maior e menor nível de PSA.

Tempo	$E(T)$	$FEV(T)$	$T(\bar{p})$	$ E(T) - FEV(T) $	$ E(T) - T(\bar{p}) $	$ FEV(T) - T(\bar{p}) $
1	0,4223	0,4248	0,4223	0,0025	0	0.0025
2	0,6664	0,6603	0,6667	0,0061	0,0003	0.0064
3	0,8259	0,8127	0,8264	0,0132	0,0005	0.0137
4	0,9137	0,9001	0,9142	0,0136	0,0005	0.0141
5	0,9582	0,9465	0,9587	0,0117	0,0005	0.0117
6	0,9800	0,9722	0,9804	0,0078	0,0004	0.0082
7	0,9905	0,9857	0,9907	0,0048	0,0002	0.0050

Tab. 7.2: Valores da esperança clássica, esperança *fuzzy*, tamanho do tumor obtido pela solução determinística para $p = \bar{p}$ e a diferença entre eles em diversos tempos.

Essa é uma medida razoável pois, num instante t , o nível de PSA de um grupo de indivíduos é considerado como aquele apresentado pela maioria dos indivíduos do grupo.

Considerando dois casos de acordo com a população estudada, tem-se

Caso 1: Níveis baixos de PSA

Nesse caso, $p_{min} > \bar{p} + \delta$ e $p^* \geq p_{min}$, portanto $\varphi[0, p^*] = 1$ e $FEV[T] = (T_0)e^{-t}$.

Caso 2: Níveis médios de PSA

Nesse caso, $\bar{p} - \delta \geq p_{min}$ e $\bar{p} + \delta \leq p_{max}$. De (7.7), utilizando a medida (7.12), obtém-se

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1, & \text{se } 0 \leq \alpha < (T_0)e^{\frac{\bar{p}-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t}; \\ \rho(\alpha), & \text{se } (T_0)e^{\frac{\bar{p}-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t} \leq \alpha \leq (T_0)e^{\frac{-p_{max}+\bar{p}-\delta}{p_{max}-p_{min}}t}; \\ 0, & \text{se } (T_0)e^{\frac{-p_{max}+\bar{p}-\delta}{p_{max}-p_{min}}t} < \alpha \leq 1. \end{cases}$$

onde

$$\rho(\alpha) = \frac{1}{\delta} [p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t} - \bar{p} + \delta].$$

Tem-se $\alpha = H(\alpha)$ para $(T_0)e^{\frac{\bar{p}-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t} \leq \alpha \leq (T_0)e^{\frac{\bar{p}-\delta-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t}$ e, portanto,

$$FEV[T] = (T_0)e^{\frac{p(t)-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t},$$

com $p(t) \in (\bar{p} - \delta, \bar{p})$ para cada $t > 0$.

Na Tabela 7.3 constam os valores da esperança fuzzy calculada com a medida de probabilidade $FEV_{prob}[T]$ e com a medida de possibilidade $FEV_{poss}[T]$ e a diferença entre elas em diversos tempos.

Tempo	$FEV_{poss}[T]$	$FEV_{prob}[T]$	$ FEV_{poss}[T] - FEV_{prob}[T] $
1	0,4377	0,4248	0,0129
2	0,6793	0,6603	0,0190
3	0,8320	0,8127	0,0193
4	0,9161	0,9001	0,0141
5	0,9593	0,9465	0,0128
6	0,9805	0,9722	0,0083
7	0,9908	0,9857	0,0051

Tab. 7.3: Valores da esperança fuzzy calculadas com as medidas de probabilidade e de possibilidade e a diferença entre elas em diversos tempos.

Até agora, para simplificar o modelo, foi utilizada apenas uma medida do nível de PSA para cada indivíduo. Tal valor representa o nível de PSA quando o tumor está em seu estágio inicial, ou seja, no

instante $t = 0$ e é mantido constante quando o tumor evolui no tempo. Porém, é sabido que os níveis de PSA variam no tempo, com o crescimento do tumor.

Para tornar esse modelo (7.6) mais realista, na próxima seção, será estudada a evolução do tumor com o parâmetro p variando no tempo.

7.4.3 Crescimento do tumor considerando a variação dos níveis de PSA no tempo

Carter e colaboradores¹⁶ fizeram um estudo da variação do PSA durante os 20 anos anteriores ao diagnóstico de câncer e verificaram que os níveis de PSA no sangue crescem de forma exponencial na presença do tumor.

Para encontrar uma função que descreva o crescimento do tumor no tempo, com a taxa de crescimento como função dos níveis de PSA, variando no tempo, será utilizada a metodologia elaborada por Jafelice⁴¹. Essa metodologia foi desenvolvida para encontrar a solução de uma equação diferencial *fuzzy* não-autônoma a partir de uma equação autônoma.

Utilizando-se o sistema baseado em regras *fuzzy*, foi encontrada a taxa de crescimento do tumor, $\lambda = \lambda(p)$, dada por (7.4). Neste modelo, será considerado que p varia com o tempo e que essa variação é expressa por:

$$\begin{cases} \frac{dp}{dt} = \alpha p \\ p(0) = p_0 \end{cases} \quad (7.13)$$

onde p é o nível de PSA e α é sua taxa de crescimento. Nesse caso, a solução é $p(t) = p_0 e^{\alpha t}$.

O PSA produzido pelas células normais varia entre os indivíduos. O ponto de corte entre níveis normais e anormais é 4 ng/ml, embora muitos pacientes com câncer tenham nível de PSA menor que 4 ng/ml. Assim, o valor do PSA, quando um tumor se inicia, será considerado como um número *fuzzy* caracterizado por uma função de pertinência triangular μ_{P_0} , a saber

$$\mu_{P_0}(p) = \begin{cases} 0 & \text{se } p < \bar{p}_0 - \delta \\ \frac{1}{\delta}(p - \bar{p}_0 + \delta) & \text{se } \bar{p}_0 - \delta < p \leq \bar{p}_0 \\ -\frac{1}{\delta}(p - \bar{p}_0 - \delta) & \text{se } \bar{p}_0 < p \leq \bar{p}_0 + \delta \\ 0 & \text{se } p > \bar{p}_0 + \delta, \end{cases} \quad (7.14)$$

onde $\bar{p}_0$ é o valor médio de PSA e δ é a dispersão do conjunto *fuzzy* P_0 . Esse conjunto contém os níveis de PSA produzidos pelas células normais da próstata dos indivíduos estudados.

Para resolver a equação diferencial (7.13), considerando o valor inicial dado por um conjunto *fuzzy*, deve-se encontrar a solução para cada valor p_0 no suporte de P_0 considerando que cada solução p_t mantém o grau de pertinência do respectivo p_0 . Portanto, a solução de (7.13), dado o valor inicial *fuzzy* P_0 , é um conjunto *fuzzy* P_t , cuja função de pertinência é μ_{P_t} . Na Figura 7.15, está representada a solução obtida com P_0 dado pela função de pertinência (7.14).

Como visto na seção 2.3, o princípio de extensão é utilizado para se obter a imagem de um conjunto *fuzzy* através de uma função clássica.

Neste caso, será obtida a imagem do conjunto *fuzzy* P_t , que contém os níveis de PSA dos indivíduos no instante t , através da função (7.6), que expressa o tamanho do tumor. A partir do princípio de

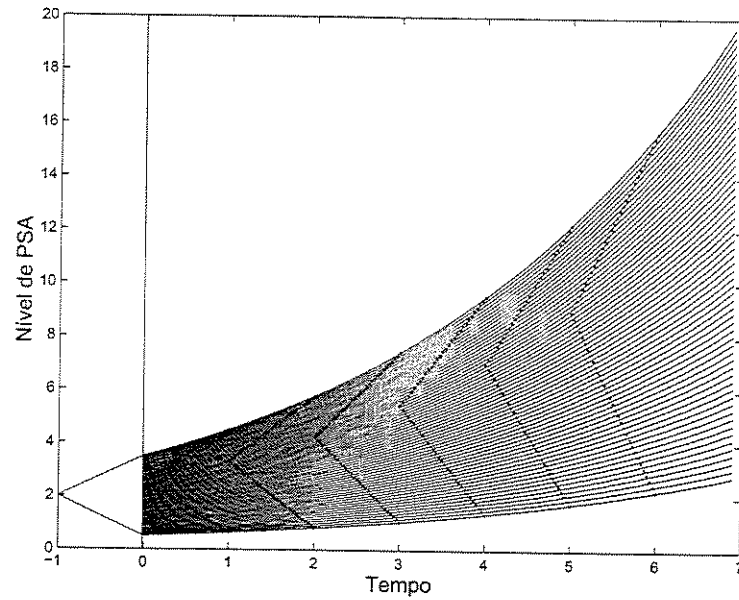


Fig. 7.15: Solução *fuzzy* da equação diferencial (7.13), P_t , para $t = 1, 2, \dots, 6$, considerando $\alpha = 0,25$ e o nível PSA inicial, P_0 , dado por um número *fuzzy* em torno de 2.

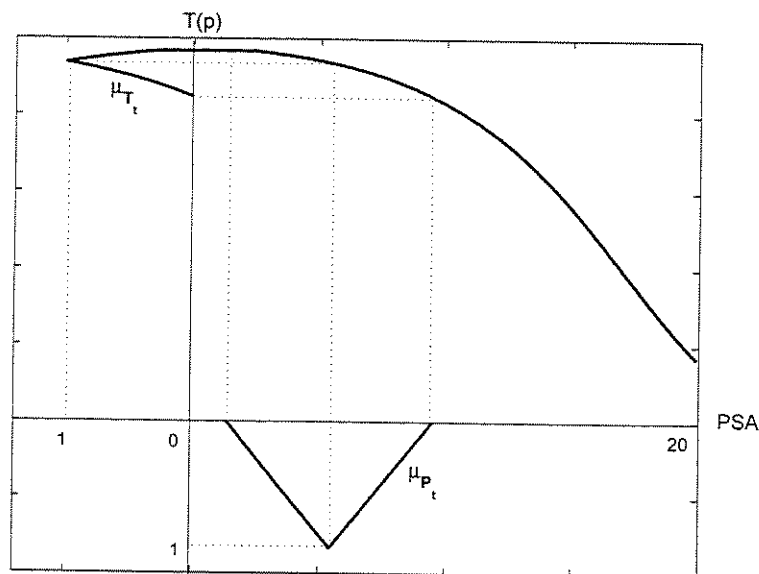


Fig. 7.16: Princípio de extensão utilizado para obter a imagem do conjunto *fuzzy* P_4 através da função (7.6).

extensão, para cada instante t , tem-se

$$\mu_{T_t}(T(p)) = \sup_p \mu_{P_t}(p),$$

onde T_t é o conjunto *fuzzy* do tamanho do tumor nos indivíduos, no instante t . A Figura 7.16 ilustra o procedimento para $t = 4$.

As Figuras 7.17 e 7.18 mostram a solução *fuzzy* $T_t(P_t)$ obtida por meio do princípio de extensão, sendo P_t um conjunto *fuzzy* que varia no tempo, como na Figura 7.15.

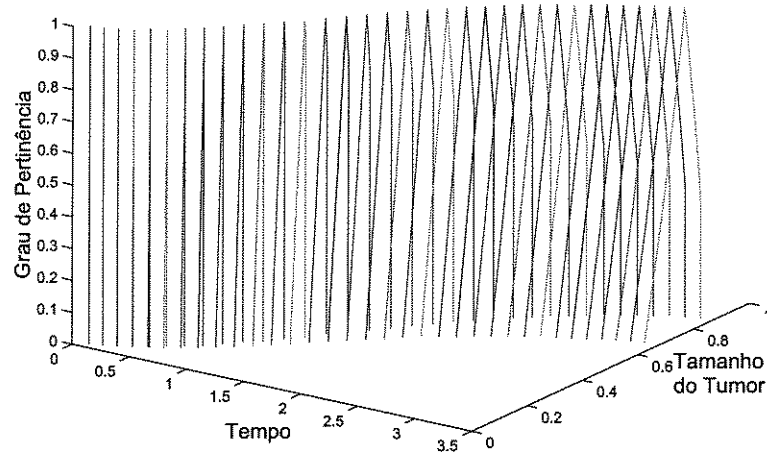


Fig. 7.17: Solução *fuzzy* da equação diferencial (7.2) com valor inicial *fuzzy*, dada pelo princípio de extensão.

Tal solução só é válida até o valor de t para o qual $\frac{dT}{dt} = 0$, ou seja, onde o tumor pára de crescer. Esse valor de t é dado por

$$e^{\alpha t}(1 + \alpha t) = \frac{p_{max}}{p_0}. \quad (7.15)$$

Para encontrar uma curva representativa dessa família de soluções, foi utilizado o método de defuzzificação do centro de gravidade. Essa curva está ilustrada na Figura 7.19.

Deve-se observar que a solução defuzzificada não é solução da equação diferencial (7.2) considerada inicialmente.

7.5 Considerações finais

Neste capítulo, foi apresentado um modelo para descrever o crescimento de um tumor na próstata considerando a influência dos níveis de PSA e do grau de diferenciação do tumor na taxa de crescimento. Tal influência foi descrita por uma base de regras *fuzzy*, construída com informações

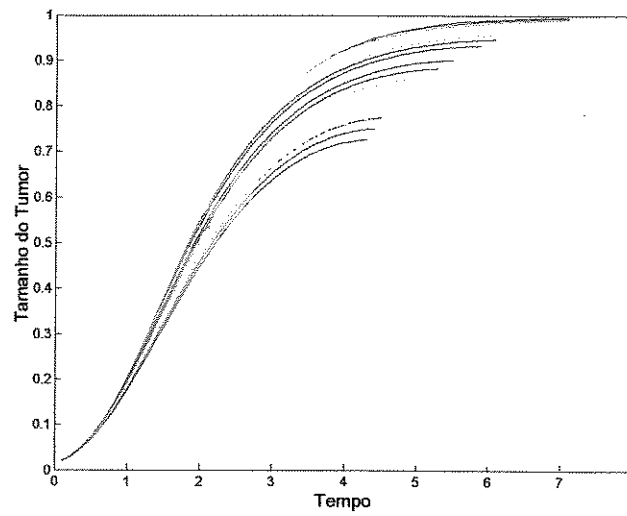


Fig. 7.18: Família de soluções da equação diferencial (7.2) com valor inicial *fuzzy*.

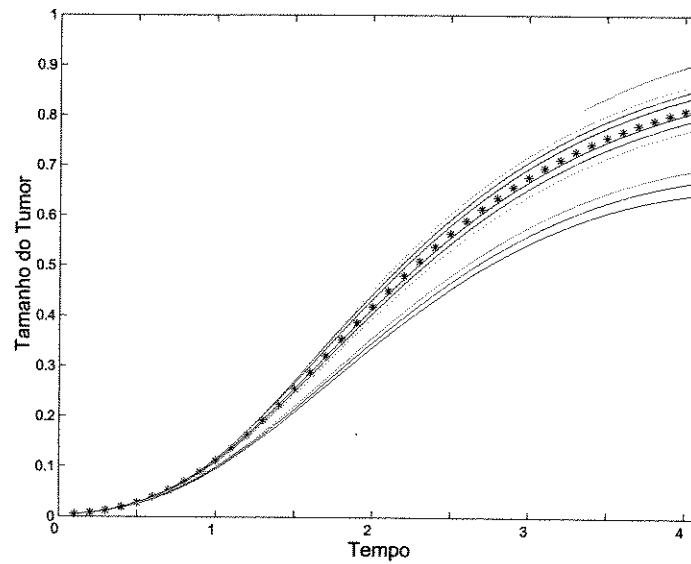


Fig. 7.19: Soluções da equação diferencial (7.2) com valor inicial *fuzzy*. Destacada está a solução defuzzificada.

constantes na literatura. Utilizando o método de inferência de Sugeno, foi encontrada uma superfície que descreve a taxa de crescimento em função do Gleason e PSA. Para um determinado escore de Gleason, foi encontrada a expressão analítica da taxa de crescimento em função do nível de PSA.

Dessa forma, a partir de um modelo determinístico, obteve-se um modelo *fuzzy*, já que a taxa de crescimento foi descrita por uma função de pertinência a um conjunto *fuzzy*.

Considerando uma população com nível de PSA conhecido, é possível encontrar o tamanho médio do tumor, em cada instante, por meio da solução determinística, que considera o PSA médio da população para encontrar uma taxa de crescimento única para todos os indivíduos ou da esperança clássica ou *fuzzy*, que considera o PSA de cada indivíduo para encontrar a taxa.

As simulações foram feitas com dados hipotéticos, tendo em vista a ausência de dados reais. Seriam necessários experimentos em laboratório, específicos para o estudo da dinâmica do crescimento do câncer de próstata, considerando o escore de Gleason e o nível de PSA. Na simulação da seção 7.4.2, foi considerado um tumor máximo com 15 g, um tumor inicial com 2,4 g para todos os indivíduos que tinham níveis iniciais de PSA variando de 5 ng/ml a 9 ng/ml. Isso pressupõe que um tumor com esse volume inicial pode produzir alterações de PSA nesse intervalo. Na simulação, não há necessidade de definir os intervalos de tempo; porém, de posse de dados reais, a escala de tempo deve ser adaptada.

Como o modelo utilizado para encontrar o tamanho médio do tumor num determinado tempo considera apenas as medidas do volume inicial e do nível de PSA referente àquele volume, após validado, este modelo permitirá prever se a evolução do tumor será rápida ou lenta num indivíduo em que se conhecem essas medidas.

Para tornar o modelo mais realista, tendo em vista que o nível de PSA varia no tempo com o crescimento do tumor, foi considerado o parâmetro p em função do tempo t . O nível de PSA inicial (sem tumor) é variável entre os indivíduos e, portanto, pode ser considerado um número *fuzzy*. Assim, tem-se um modelo com valor inicial *fuzzy*. A solução foi obtida por meio do princípio de extensão e defuzzificada utilizando o método do centro de gravidade. É importante observar que essa solução, na qual $p = p(t)$, não é solução do modelo determinístico adotado inicialmente.

Da maneira como foi construído, este modelo descreve o crescimento do tumor até um determinado tempo, que depende do nível de PSA inicial, do nível máximo de PSA considerado e da taxa de crescimento desse nível. Para verificar se essa limitação de tempo ocorre depois de um período considerado viável para o desenvolvimento do tumor são necessários dados reais que possibilitem calcular os parâmetros do modelo.

Enfim, é indispensável a obtenção de dados reais, ou mesmo experimentais, para adaptar os parâmetros do modelo de crescimento aqui sugerido.

A importância deste modelo, após validado, está em descrever o comportamento do tumor para indivíduos com diferentes níveis de PSA inicial.

Capítulo 8

Conclusão e trabalhos futuros

8.1 Conclusão

O câncer de próstata representa um dos grandes problemas de saúde pública em todo o mundo. Na maioria dos países desenvolvidos, é o tumor maligno mais frequentemente diagnosticado no sexo masculino. É potencialmente curável enquanto confinado à glândula prostática; porém, muitos casos da doença só são descobertos quando o câncer já ultrapassou os limites da glândula.

Para prever o estágio patológico do câncer de próstata com o objetivo de decidir a terapia a ser utilizada, o médico dispõe das informações dadas pelo exame clínico, do nível de PSA e do grau de diferenciação do tumor dado pelo escore de Gleason. Utiliza, também, as tabelas de probabilidade⁶⁷ que combinam essas informações.

Neste trabalho, uma nova opção para prever o estágio da doença é apresentada. O modelo proposto consiste num sistema baseado em regras *fuzzy*, que combina os dados clínicos disponíveis ao médico (estado clínico, nível de PSA, grau de diferenciação do tumor) valendo-se de regras de natureza lingüística, que expressam conhecimento constante da literatura. A construção do modelo é baseada na teoria dos conjuntos *fuzzy*, a qual permite incluir a incerteza das informações disponíveis e realizar processos de raciocínio aproximado utilizando essas informações.

O modelo construído é mais abrangente que as tabelas de probabilidade existentes, pois a avaliação clínica inclui a convicção com que o médico enquadra o paciente em determinado estágio e os níveis de PSA são considerados como uma variável contínua. A saída do sistema, também contínua, propicia uma transição gradual entre os estágios e não uma transição abrupta como nas faixas da tabela.

A avaliação do desempenho do modelo desenvolvido é feita por meio da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Como o resultado fornecido pelo sistema baseado em regras *fuzzy* inclui a informação de pertinência aos conjuntos *Confinado*, *Capsular* e *Vesícula+Linfonodos*, a curva ROC clássica não pareceu suficiente, já que ela contempla a avaliação de um teste com resultado dicotômico. Portanto, foi desenvolvida a metodologia ROC *fuzzy*. Os dados utilizados para essa avaliação foram obtidos junto ao Instituto Americano de Câncer, pois, infelizmente, no Brasil não há dados disponíveis.

Uma contribuição importante deste trabalho é o desenvolvimento da metodologia ROC *fuzzy* (Capítulo 5), que permitirá a avaliação de qualquer teste em medicina, cujo resultado não seja dado de forma dicotômica ou quando o verdadeiro diagnóstico da população submetida ao teste não possa

ser conhecido com certeza, o que é bastante comum nessa área.

Foi proposto um modelo de crescimento do câncer de próstata considerando que existe influência do nível de PSA apresentado pelo paciente e do grau de diferenciação do tumor na taxa de crescimento. Com esse modelo, no qual a taxa de crescimento do tumor é considerada um parâmetro *fuzzy* dependendo das variáveis Gleason e PSA, é possível encontrar o volume médio do tumor de uma população com diferentes níveis de PSA. O modelo também descreve a evolução do tumor com o nível de PSA variando no tempo, considerando o valor do PSA inicial como um número *fuzzy*. Embora não tenha sido possível validar o modelo, sua construção sugere a elaboração de experimentos considerando as variáveis Gleason e PSA no desenvolvimento do câncer de próstata.

8.2 Trabalhos futuros

Algumas limitações deste projeto precisam ser referidas. A principal delas é a não-validação do modelo de crescimento do tumor apresentado no Capítulo 7. A ausência de dados reais, ou mesmo experimentais, para estimar os parâmetros transforma o modelo proposto numa idéia a ser desenvolvida em trabalhos futuros.

Uma das propostas de trabalho futuro é a construção de um modelo de crescimento do tumor *p-fuzzy*, ou seja, um modelo puramente *fuzzy*, sem a utilização de equações diferenciais. Para tal, deve ser construído um sistema baseado em regras onde as variáveis de entrada são volume do tumor, nível de PSA e grau de diferenciação das células. A base de regras deve ser construída com os dados da literatura e o auxílio de médicos especialistas. Sendo conhecidos o volume inicial, o nível de PSA inicial e o escore de Gleason da biópsia, a saída do sistema fornecerá a variação do tumor e a variação do PSA. Por meio de um processo iterativo, encontra-se a evolução dos níveis de PSA e do volume do tumor no tempo.

Outra limitação foi a utilização de um banco de dados já codificado para avaliar o sistema baseado em regras *fuzzy*. Assim, foram utilizados valores discretos para o estado clínico que, no SBRF, é descrito de forma contínua e inclui a certeza com que o médico enquadra o paciente num determinado estágio. Então, uma perspectiva é a construção de um *software* experimental que reproduza o sistema baseado em regras *fuzzy*, construído no Capítulo 3. Neste trabalho, foi utilizado o *Toolbox fuzzy* do MATLAB, versão 6.0, para a implementação do sistema. A proposta é utilizar uma linguagem de programação, como C ou Java, para poder disponibilizar o SBRF para a utilização pelo médico. Esse *software* deve ser desenvolvido de tal forma que, além de predizer o estágio patológico, permita o armazenamento dos dados dos pacientes. De posse dos dados pré e pós-operatórios dos pacientes, o sistema poderá ser reavaliado e adaptado, se necessário, tornando-se uma ferramenta útil para o médico em sua prática diária.

A detecção precoce do câncer de próstata aumenta as chances de cura, além de permitir um tratamento menos agressivo e mutilante. Os sintomas indicativos podem ser: obstrução infra-vesical (súbita), hematúria macroscópica, dores ósseas, uremia, anemia, perda de peso, adenopatia cervical, adenopatia inguinal, linfedema de membros inferiores, hemospermia, áreas mais endurecidas no toque retal além de níveis de PSA elevados. Porém, algumas doenças como hiperplasia benigna, cálculos prostáticos, fibrose pós-operatória, prostatite crônica, infarto local e cistos também podem levar a esses sintomas. O diagnóstico do câncer é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata. A indicação da biópsia se dá quando há anormalidades no toque retal ou na

dosagem de PSA. Outra proposta de trabalho futuro é a construção de um sistema de diagnóstico que auxilie o médico na decisão de indicar ou não a biópsia. Para isto, é necessário uma base de dados de pacientes e o conhecimento médico do especialista para relacionar os sintomas com as doenças. Então, a idéia é construir a base de conhecimento contendo relações *fuzzy* entre os pacientes e sintomas e pacientes e doenças. De posse dessa base de conhecimentos, é possível obter a relação *fuzzy* que indica o grau com que cada sintoma está relacionado com as diversas doenças. Continuando esse estudo, pode-se utilizar a análise de discriminação *fuzzy* proposta por Norris e colaboradores⁶² e ampliada por Watanabe e colaboradores⁹⁶.

Como já foi mencionado, a limitação para o desenvolvimento de modelos matemáticos que descrevam o crescimento do câncer é a ausência de dados reais, ou mesmo experimentais. Bassanezi e colaboradores¹⁰ propuseram um modelo para representar o crescimento de tumores sólidos constituídos de células replicativas (viáveis) e células diferenciadas (não se dividem), relacionando seu tamanho com a população de células replicativas:

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} = \gamma m(1 + \frac{lnp}{lna}) \\ \frac{dn}{dt} = \gamma(1 - y)(m + n) - \gamma m(1 + \frac{lnp}{lna}) \\ m(0) = m_0 \end{cases} \quad n(0) = 0$$

onde m é a massa de células replicativas e γ sua taxa de crescimento, n é a população de células diferenciadas (tecido morto), y é a taxa de inibição devida à quantidade de tecido morto presente no tumor, p é a probabilidade das células serem viáveis. Para validar esse modelo, foram feitas simulações numéricas e os resultados comparados com dados experimentais de crescimento de tumores sólidos provocados em ratos. A proposta de trabalho futuro é analisar as hipóteses desse modelo com base na teoria dos conjuntos *fuzzy*.

Enfim, são muitas as possibilidades de trabalhos futuros nessa área com a utilização da teoria dos conjuntos *fuzzy*. A utilização das variáveis lingüísticas e do raciocínio aproximado é, cada vez mais, aceita pela comunidade médica, pois está mais próxima de sua realidade. Além disso, o formalismo dessa teoria é mais simples que as alternativas matemáticas clássicas.

Referências Bibliográficas

- [1] K.P. Adlassnig, *A fuzzy logical model of computer-assisted medical diagnosis*, Methods of Information in Medicine **19** (1980), no. 3, 141–148.
- [2] ———, *Fuzzy set theory in medical diagnosis*, IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics **16** (1986), no. 2, 260–265.
- [3] M. Aihara, R.M. Lebovitz, T.M. Wheeler, B.M. Kinner, M. Otori, and P. Scardino, *Prostate specific antigen and gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer*, The Journal of Urology **151** (1994), 1558–1564.
- [4] H. Augustin, T. Eggert, P.I. Karakiewicz, J. Palisaar, F. Daghofer, H. Huland, and M. Graefen, *Comparison of accuracy between the Partin Tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer*, Journal of Urology **171** (2004), 177–181.
- [5] J.F. Baldwin, J. Lawry, and T.P. Martin, *A note on probability/possibility consistency for fuzzy events*, Proceedings IPMU 96, Granada, Spain **1** (1996), 521–526.
- [6] D. Bamber, *The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph*, Journal of Mathematical Psychology **12** (1975), 387–415.
- [7] L. C. Barros, *Modelos determinísticos com parâmetros subjetivos*, Tese de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas - SP, 1992.
- [8] L. C. Barros e R.C. Bassanezi, Notas de Aula, 2004.
- [9] L. C. Barros, M. B. F. Leite, and R.C. Bassanezi, *The SI epidemiological models with a fuzzy transmission parameter*, Computers and Mathematics with Applications **45** (2003), 1619–1628.
- [10] R.C. Bassanezi, M. B. Leite, O. Rettori, e A.N. Matos, *Um estudo evolutivo de tumores sólidos*, Biomatemática (1994), no. IV, 1–7.
- [11] J. R. Beck and E. K. Shultz, *The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation*, Arch Pathol Lab Med **110** (1986), 13–20.
- [12] K. Blackwell, D. Bostwick, R. Myers, H. Zincke, and J. Oesterling, *Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density*, The Journal of Urology **151** (1994), 1565–1570.

- [13] G. Bojadziev and M. Bojadziev, *Fuzzy sets, fuzzy logic, applications*, Advances in fuzzy systems, vol. 5, World Scientific Publishing Co Pte Ltd, Singapore, 1995.
- [14] D. Bostwick, S. Graham Jr, P. Napalkov, P.A. Abrahamsson, P.A. Sant'Agnese, F. Algaba, P.A. Hoisaeter, F. Lee, P. Littrup, F. Mostofi, L. Denis, F. Schroeder, and G. Murphy, *Staging of early prostate cancer: A proposed tumor volume-based prognostic index*, *Urology* **41** (1993), no. 5, 403–411.
- [15] A. Bárdossy and L. Duckstein, *Fuzzy rule-based modeling with applications to geophysical biological and engineering systems*, CRC Press, Inc., 1995.
- [16] H.B. Carter and A.W. Partin, *Campbell's Urology*, ch. (83) Diagnosis and Staging of Prostate Cancer, pp. 2519–2537, W.B. Saunders Company, 1997.
- [17] W. J. Catalona, D.S. Smith, and D.K. Ornstein, *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination*, *JAMA* **277** (1997), no. 18, 1452–1455.
- [18] M. R. Civanlar and H. J. Trussell, *Constructing membership functions using statistical data*, *Fuzzy Sets and Systems* **18** (1986), 1–13.
- [19] J. Cury, A. Billis, A. Prando, D. Prando, K. Leite, L. Fonseca Filho, N. Caserta, S. Ajzen, S. Suzigan, e V. Ortiz, *Biópsia Prostática Padronização*, ch. Prefácio de Miguel Srougi, Sociedade Brasileira de Urologia, São Paulo, 2003.
- [20] J. DeLeo and G. Campbell, *The fuzzy receiver operating characteristic function and medical decisions with uncertainty*, Proceedings of the First International Symposium on Uncertainty Modeling and Analysis, IEEE Computer Society Press (1990), 694–699.
- [21] ———, *Biomedical applications of uncertainty modeling and analysis with fuzzy receiver operating characteristic methodology*, Proceedings of ISUMA-NAFIPS '95 (1995), 192–197.
- [22] P.S. Duarte, *Definição de conduta na investigação de doença coronária obstrutiva utilizando teoria de conjuntos fuzzy aplicada a dados clínico-epidemiológicos, ergométricos e cintilográficos.*, Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- [23] D. Dubois and H. Prade, *Outline of fuzzy set theory: an introduction*, pp. 27–48, North-Holland Publishing Company, 1979.
- [24] ———, *Fuzzy sets and systems - theory and applications*, Academic Press, Inc., 1980.
- [25] D. Dubois, H. Prade, and S. Sandri, *On possibility/probability transformations*, <http://citeseer.nj.nec.com/cache/papers/cs> (1993).
- [26] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical models in biology*, McGraw-Hill, Inc., USA, 1988.
- [27] J. I. Epstein, *Campbell's Urology*, ch. (81) Pathology of adenocarcinoma of the prostate, pp. 2497–2517, W.B. Saunders Company, 1997.

- [28] A.O. Esogbue and R.C. Elder, *Fuzzy sets and the modelling of physician diagnosis decision processes, Part I: The inicial interview-information gathering session*, Fuzzy Sets and Systems 2 (1979), no. 4, 279–291.
- [29] ———, *Fuzzy sets and the modelling of physician decision processes, Part II: Fuzzy diagnosis decision models*, Fuzzy Sets and Systems 3 (1980), 1–9.
- [30] W.R. Fair, W.D Heston, and C. Cordon-Cardo, *Campbell's Urology*, ch. (75) An overview of cancer biology, pp. 2259–2282, W.B. Saunders Company, 1997.
- [31] K.R. Fister and J.C. Panetta, *Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies*, SIAM J. Appl. Math. 63 (2003), no. 6, 1954–1971.
- [32] L.U. Galparsoro and S.P. Fernández, *Curva ROC*, Cad. Aten.Primaria 5 (1998), no. 4, 229–235.
- [33] M.B. Garnick e W.R. Fair, *URONEWS-Internet: Câncer de Próstata*, Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Urológicas, 1999.
- [34] J. Gomez and D. Dasgupta, *Evolving fuzzy classifiers for intrusion detection*, Proceedings of the 2002 IEEE Workshop on Information Assurance (2002).
- [35] F. Gomide, *Sistemas nebulosos*, Notas de aula, 2003.
- [36] P.F. Griner, R.J. Mayewski, A.I. Mushlin, and P. Greenland, *Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures*, Annals of Internal Medicine 94 (1981), 555–600.
- [37] U. Halm, N. Rohde, R. Klapdor, H. Reith, A. Thiede, G. Etzrodt, J. Mössner, and T. Keller, *Improved sensitivity of fuzzy logic based tumor marker profiles for diagnosis of pancreatic carcinoma versus benign pancreatic disease*, Anticancer Research 20 (2000), 4957–4960.
- [38] J.A. Hanley and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*, Radiology 143 (1982), 29–36.
- [39] ———, *A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases*, Radiology 148 (1983), 839–843.
- [40] INCA, *Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde*, www.inca.gov.br - último acesso em janeiro de 2005.
- [41] R. S. M. Jafelice, *Modelagem fuzzy para dinâmica de transferência de soropositivos para HIV em doença plenamente manifesta*, Tese de doutorado, FEEC - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2003.
- [42] J.S. Jang and N. Gulley, *MATLAB - Fuzzy Logic Toolbox - User's Guide*, The MathWorks, Inc., USA, 1997.
- [43] H.J. Jewett, *The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer*, Urol. Clin. North. Am. 2 (1975), 105–124.

- [44] Y. Jiang, J. Pjesivac, and J. Freyer, *A cellular model for avascular tumor growth*, <http://www.ki.se/icsb2002/pdf>, último acesso em setembro de 2004.
- [45] D. Kalmanson and H.F. Stegall, *Cardiovascular investigations and fuzzy sets theory*, The American Journal of Cardiology **35** (1975), 80–84.
- [46] A. Kandel, *Fuzzy mathematical techniques with applications*, Addison-Wesley Publishing Company, 1986.
- [47] A. Kandel, R. Pacheco, A. Martins, and S. Khator, *The foundations of rule-based computations in fuzzy models*, pp. 232–263, Kluwer Academic Publishers, 1996.
- [48] A. Kaufmann, *Introduction to the theory of fuzzy subsets*, Academic Press, Inc., 1975.
- [49] T. Keller, N. Bitterlich, S. Hilfenhaus, H. Bigl, T. Löser, and P. Leonhardt, *Tumour markers in the diagnosis of bronchial carcinoma: new options using fuzzy logic-based tumour marker profiles*, J. Cancer Res. Clin. Oncol. **124** (1998), 565–574.
- [50] G. K. Klir and B. Yuan, *Fuzzy sets and fuzzy logic - theory and applications*, Prentice Hall Inc., New Jersey, USA, 1995.
- [51] L. I. Kuncheva and F. Steimann, *Fuzzy diagnosis*, Artificial Intelligence in Medicine **16** (1999), no. 2, 121–128.
- [52] E.L. Lima, *Análise real*, 3 ed., IMPA - Instituto de Matemática Pura e Aplicada, CNPq, Rio de Janeiro, 1997.
- [53] A. Lorenz, M. Blüm, H. Ermert, and T. Senge, *Comparison of different neuro-fuzzy classification systems for the detection of prostate cancer in ultrasonic images*, Proceeding of the IEEE Ultrasonics Symposium (1997), 1201–1204.
- [54] E. Massad, R. Menezes, P. Silveira, e N. Ortega, *Métodos quantitativos em medicina*, Editora Manole, São Paulo, 2004.
- [55] C. Metz, *Basic principles of ROC analysis*, Seminars in Nuclear Medicine **VIII** (1978), no. 4, 283–297.
- [56] ———, *Methodological issues*, Fourth National Forum on Biomedical Imaging in Oncology, 2003.
- [57] P. Meyer, *Probabilidade - aplicações à estatística*, Livros Técnicos e Científicos Editora, 1983.
- [58] Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer., Rio de Janeiro, *Programa nacional de controle do câncer da próstata: Documento de consenso*, 2002.
- [59] M. Mizumoto, *Fuzzy logic and intelligent systems*, ch. (1) Improvement of Fuzzy Control Methods, pp. 1–16, Kluwer Academic Publishers, USA, 1995.

- [60] H. Neuwirth, *Marin Urology*, <http://www.marinurology.com/articles/cap/learning/gleason.htm> - último acesso em março de 2005.
- [61] P. Niclewicz, *Testes funcionais hormonais*, www.labfa.com.br/frame/servicos.htm, último acesso em agosto 2003.
- [62] D. Norris, B. W. Pilsworth, and J. F. Baldwin, *Medical diagnosis from patient records - a method using fuzzy discrimination and connectivity analyses*, *Fuzzy Sets and Systems* **23** (1987), 73–87.
- [63] V. Novák, *Fuzzy sets and their applications*, Adam Hilger, USA, 1989.
- [64] N.R.S. Ortega, *Aplicação da teoria de conjuntos fuzzy a problemas da biomedicina*, Tese de doutorado, Instituto de Física da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
- [65] R. Parasuraman, A. Masalonis, and P. Hancock, *Fuzzy signal detection theory: Basic postulates and formulas for analyzing human and machine performance*, *Human Factors* **42** (2000), no. 4, 636–659.
- [66] A. Partin, H. Carter, D. Chan, J. Epstein, J. Oesterling, R. Rock, J. Weber, and P. Walsh, *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*, *Journal of Urology* **143** (1990), 747.
- [67] A. Partin, M. Kattan, E. Subong, P. Walsh, K. Wojno, J. Oesterling, P. Scardino, and J. Pearson, *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer*, *JAMA* **277** (1997), no. 18, 1445–1451.
- [68] A. Partin, L.A. Mangold, D.M. Lamm, P.C. Walsh, J. I. Epstein, and J.D. Pearson, *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms Partin Tables for the new millennium*, *Urology* **58** (2001), no. 6, 843–848.
- [69] C.A. Peña-Reyes and M. Sipper, *A fuzzy-genetic approach to breast cancer diagnosis*, *Artificial Intelligence in Medicine* **17** (1999), no. 2, 131–155.
- [70] W. Pedrycz and F. Gomide, *An introduction to fuzzy sets: Analysis and design*, MIT Press, Cambridge, USA, 1998.
- [71] R. M. Peters, S. A. Shanies, and J. C. Peters, *Fuzzy cluster analysis of positive stress tests, a new method of combining exercise test variables to predict extent of coronary artery disease*, *The American Journal of Cardiology* **76** (1995), 648–651.
- [72] C.E. Phelps and A. Hutson, *Estimating diagnostic test accuracy using a "Fuzzy Gold Standard"*, *Med Decis Making* **15** (1995), 44–57.
- [73] K. J. Pienta, *Campbell's Urology*, ch. (80) Etiology, Epidemiology, and Prevention of carcinoma of the prostate, pp. 2489–2496, W.B. Saunders Company, 1997.
- [74] M. Pradal, A. M. Menezes, R.D. Dio, e J. C. Barbério, *Marcadores tumorais*, *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia* (1998), no. 4, 23–29.

- [75] M. I. Resnick, *Segredos em Urologia*, ch. (28) Carcinoma de Próstata, pp. 117–120, Ed. Artes Médicas Sul Ltda., Porto Alegre-RS, 1996.
- [76] R.M.E. Sabbatini, *Um programa para o cálculo da acurácia, especificidade e sensibilidade de testes médicos*, Revista Informédica **2** (1995), no. 12, 19–21.
- [77] K. Sadegh-Zadeh, *Fundamentals of clinical methodology: 3. Nosology*, Artificial Intelligence in Medicine **17** (1999), 87–108.
- [78] E. Sanchez, *Truth-qualification and fuzzy relations in natural languages, application to medical diagnosis*, Fuzzy Sets and Systems **84** (1996), 155–167.
- [79] ———, *Fuzzy logic and inflammatory protein variations*, Clinica Chimica Acta **270** (1998), 31–42.
- [80] A. Sasse, *E-CÂNCER - Câncer e Oncologia*, www.andre.sasse.com/cancer.htm, último acesso em janeiro de 2004.
- [81] D. Seabra, *Câncer de próstata - programa educacional*, Parte integrante da tese de doutorado, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP-EPM, São Paulo, 2000.
- [82] SEER, *Surveillance epidemiology and end results - Public-Use Data (1973-2000)*, www.seer.cancer.gov (2003).
- [83] H. Seker, M.O. Odetayo, D. Petrovic, and R. N. Naguib, *A fuzzy logic based-method for prognostic decision making in breast and prostate cancers*, IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine **7** (2003), no. 2, 114–122.
- [84] H. Seker, M.O. Odetayo, D. Petrovic, R. N. Naguib, C. Bartoli, L. Alasio, M. Lakshmi, and G. Sherbet, *Assessment of nodal involvement and survival analysis in breast cancer patients using image cytometric data: statistical, neural network and fuzzy approaches*, Anticancer Research **22** (2002), no. 1, 433–438.
- [85] I. S. Shaw e M. G. Simões, *Controle e modelagem fuzzy*, Editora Edgard Blücher Ltda., Brasil, 1999.
- [86] M. Srougi, *Urologia*, ch. (34) Adenocarcinoma da Próstata, pp. 356–372, 1999.
- [87] M. Srougi e S. D. Simon, *Câncer urológico*, ch. (12) Câncer da Próstata, Gráfica Platina, São Paulo, 1990.
- [88] T.A. Stamey, N. Yang, A.R. Hay, J.E. McNeal, F.S. Freiha, and E. Redwine, *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*, The New England Journal of Medicine **317** (1987), no. 15, 909–916.
- [89] U.H. Stenman, J. Leinonen, W.M. Zhang, and P. Finne, *Prostate-specific antigen*, Seminars in Cancer Biology **9** (1999), 83–93.

- [90] T. Sudkamp, *On probability-possibility transformations*, Fuzzy Sets and Systems **51** (1992), 73–81.
- [91] T. Sudkamp and R.J. Hammell II, *Fuzzy modelling paradigms and practice*, ch. Rule Base Completion in Fuzzy Models, pp. 313–330, Kluwer Academic Publishers, USA, 1996.
- [92] K. Swanson, L. True, D. Lin, K. Buhler, R. Vessella, and J. Murray, *A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth*, American Journal of Pathology **158** (2001), no. 6, 2195–2199.
- [93] J. A. Swets and R. M. Pickett, *Evaluation of diagnostic systems - methods from signal detection theory*, Academic Press, New York, USA, 1982.
- [94] K. Tanaka and M. Sugeno, *Fuzzy systems modelling and control*, ch. (2) Introduction to Fuzzy Modeling, pp. 63–89, Kluwer Academic Publishers, USA, 1998.
- [95] L.M.F. Vieira e L.M. Rocha, *O PSA como marcador do câncer de próstata*, <http://www.redelab.com.br/foco/10/materia10.htm>, último acesso em setembro de 2002.
- [96] H. Watanabe, W.J. Yakowenko, Y.M. Kim, J. Anbe, and T. Tobi, *Application of a fuzzy discrimination analysis for diagnosis of valvular heart disease*, IEEE Transactions on Fuzzy Systems **2** (1994), no. 4, 267–276.
- [97] W.F. Jr Whitmore, *Hormone therapy in prostate cancer*, Am. J. Med. **21** (1956), 697–713.
- [98] WHO, *World Health Organization*, www.who.int/cancer/en/ - último acesso em fevereiro de 2005.
- [99] R. R. Yager and D. P. Filev, *Fuzzy rule based models and approximate reasoning*, ch. 3, pp. 91–133, Kluwer Academic Publishers, USA, 1998.
- [100] L.A. Zadeh, *Fuzzy sets*, Information and Control **8** (1965), 338–353.
- [101] ———, *Probability measures of fuzzy events*, Journal of Mathematical Analysis and Applications **23** (1968), 421–427.
- [102] ———, *Fuzzy sets and applications*, ch. Syllogistic Reasoning in Fuzzy Logic and its Application to usuality and Reasoning with Dispositions, pp. 443–466, John Wiley and Sons Inc, USA, 1987.
- [103] ———, *A theory of approximate reasoning*, John Wiley and Sons (1987), 367–412.
- [104] S. Zahan, *Fuzzy diagnosis - some implementation issues*, Proceeding of Seventh IFSA World Congress, Praga (1997), 427–432.
- [105] M.H. Zweig and G. Campbell, *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine*, Clinical Chemistry **39** (1993), no. 4, 561–577.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE